CONSTANȚA IACOB GEORGETA PALICARI
MARIA STĂNESCU

DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN PEDIATRIE

BOLI DIAREICE CRONICE LA COPIL

EDITURA MEDICALĂ

CONSTANȚA IACOB, GEORGETA PALICARI
MARIA STĂNESCU

BOLI DIAREICE CRONICE LA COPIL

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI, 1987

Scanned with OKEN Scanner

Dedicată copiilor la a căror suferință am participat, îngrijindu-i.

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Redactarea unui volum despre bolile diareice cronice a izvorît din necesitatea practică de stabilire a unor norme de conduită într-o patologie infantilă monomorfă ca exprimare clinică și polimorfă sub aspect etiopatogenic. Consemnate în ultimele trei decenii cu frecvență progresiv crescîndă, prin descrierea unor entități noi și/sau prin mai buna cunoaștere a unor afecțiuni de mult știute, ca urmare a modernizării mijloacelor de investigație, bolile diareice cronice, cu sau fără sindrom de malabsorbție constituie un domeniu de interes pediatric recunoscut. Unele din formele anatomo-clinice sînt particulare copilului sau unor anumite vîrste ale acestuia; altele fac punte spre vîrsta adultului, fapt ce sporește importanța decelării și tratării lor din fazele incipiente de manifestare.

Spre deosebire de bolile diareice acute, puternic și relativ caracteristic exprimate clinic, cele cu evoluție cronică sînt descifrate uneori cu dificultate, diagnosticul fiind „elaborat" (cînd este cu putință) într-o perioadă variabilă de timp, de luni și chiar ani, ca în cazul celiachiei. De aceea în stabilirea diagnosticului, un rol însemnat îl au nu numai datele clinice și investigațiile paraclinice, impuse de diversitatea mecanismelor patogenice, dar și (sau poate mai ales) experiența clinicianului confruntat cu această patologie.

Volumul de față a fost sistematizat în sensul cuprinderii principalelor afecțiuni manifestate prin diaree cronică și/sau prin sindrom de malabsorbție la copil, cu abordarea aspectelor etiopatogenice, clinice, de diagnostic și tratament, cu străduința ca interpretarea unor date să reflecte experiența clinică avută în acest domeniu.

Capitolele de patologie sînt precedate de o documentată și actuală punere la punct a cunoștințelor despre digestie și absorbție, înlesnind înțelegerea fiziopatologică a multiplelor entități înscrise în cadrul larg al bolilor diareice cronice. Ilustrarea iconografică a biopsiilor intestinale efectuate în clinica de pediatrie I.O.M.C. București ne prilejuiește evocarea cu recunoștință a memoriei celui care a fost anatomopatologul Cezar Th. Petrescu.

Aducem calde mulțumiri Editurii medicale și tuturor celor care au sprijinit redactarea acestui volum.

Autorii

Scanned with OKEN Scanner

TABLA DE MATERII

1. STRUCTURA MUCOASEI INTESTINALE LA COPIL
Maria Stănescu

Pag.

1.1. Structura anatomică a mucoasei intestinale 17
1.2. Structura histologică a mucoasei intestinale 17
1.2.1. Vilozitatea 18
1.2.2. Lamina propria 19
1.2.3. Epiteliul 20
1.3. Examenul de microscopie electronică al mucoasei intestinale 23

2. DIGESTIA ȘI ABSORBȚIA INTESTINALĂ A PRINCIPIILOR NUTRITIVE
Georgeta Palicari

2.1. Funcția generală a digestiei și absorbției 25
2.2. Etapele digestiei și absorbției intestinale 25
2.3. Mecanismele de transport 28
2.3.1. Sistemele de macrotransfer 29
2.3.2. Sistemele de microtransfer 29
2.4. Digestia și absorbția proteinelor 34
2.4.1. Proteoliza 34
2.4.2. Absorbția 36
2.4.3. Dezvoltarea funcțiilor de digestie și absorbție ale proteinelor . . 38
2.5. Digestia și absorbția hidraților de carbon 40
2.5.1. Degradarea enzimatică 40
2.5.2. Absorbția 44
2.5.3. Dezvoltarea funcției de digestie și absorbție a glucidelor . . . 47
2.6. Digestia și absorbția lipidelor 50
2.6.1. Acizii biliari 51
2.6.2. Digestia 53
2.6.3. Faza intracitoplasmatică a digestiei și absorbției lipidelor . . . 58
2.6.4. Translocația lipidelor din citoplasmă 59
2.6.5. Dezvoltarea funcției de digestie și absorbție a lipidelor . . . 60
2.7. Digestia și absorbția vitaminelor 62
2.7.1. Vitaminele liposolubile 62
2.7.2. Vitaminele hidrosolubile 63
2.8. Absorbția și transportul apei și electroliților 63
2.8.1. Apa 64
2.8.2. Electroliții 64
2.8.2.1. Absorbția sodiului, potasiului, clorului și a ionului bicarbonic 65
2.8.3. Dezvoltarea funcțiilor de absorbție a apei și a ionilor Na^+, K^+, Cl^- și HCO_3^- 66
2.8.4. Absorbția și transportul altor ioni 66
2.8.4.1. Calciul 66

Pag.
2.8.4.2. Fierul 67
2.8.4.3. Magneziul, cuprul și zincul 70
2.9. Hormonii intestinali 71

3. SCAUNELE NORMALE ȘI PATOLOGICE LA COPIL
Maria Stănescu

3.1. Scaunele normale 83
3.1.1. Meconiul 83
3.1.2. Aspectul scaunelor la sugarul normal alimentat natural . . . 84
3.1.3. Aspectul scaunelor la sugarul normal alimentat artificial . . . 84
3.1.4. Aspectul scaunelor după diversificarea alimentației sugarului sănătos 85
3.1.5. Examenul microscopic al scaunelor normale la copil 85
3.1.6. Examenul chimic cantitativ al scaunelor normale la copil . . . 86
3.2. Scaunele patologice 87
3.2.1. Aspectul macroscopic 87
3.2.2. Examenul microscopic 87
3.2.3. Examenele : bacteriologic, inframicrobiologic și parazitologic . . 88
3.2.4. Examenul clinic al scaunului patologic 89
3.2.5. Scaunele diareice 89

4. FLORA MICROBIANĂ INTESTINALĂ NORMALĂ
Maria Stănescu

4.1. Colonizarea intestinului 91
4.2. Bacteriologia intestinului subțire 92
4.3. Flora microbiană a colonului 93
4.3.1 Flora microbiană din colon la sugar și copil, în funcție de alimentație 93
4.4. Echilibre și competiții microbiene 94

5. SINDROMUL DE POLUARE BACTERIANĂ A INTESTINULUI SUBȚIRE
Maria Stănescu

5.1. Factorii naturali care se opun poluării bacteriene a intestinului subțire . 97
5.2. Condițiile favorizante în producerea poluării bacteriene a intestinului subțire 98
5.2.1. Staza conținutului intestinal 98
5.2.1.1. Situații patologice care condiționează staza intestinală . . 100
5.2.2. Tulburări de flux al lichidelor în intestin 100
5.2.3. Scăderea secreției digestive 101
5.2.4. Diareea cronică nespecifică 101
5.3. Fiziopatologia sindromului de poluare bacteriană a intestinului subțire 102
5.3.1. Alterarea morfofuncțională a mucoasei intestinale 102
5.3.1.1. Anomalii structurale și metabolice ale mucoasei intestinale . 102
5.3.1.2. Malabsorbția hidraților de carbon 104
5.3.1.3. Malabsorbția proteinelor 104
5.3.1.4. Malabsorbția lipidică 105
5.3.1.5. Malabsorbția vitaminei B 12 106
5.4. Tabloul clinic 107
5.4.1. Diverticulii duodenali 108
5.4.2. Punga oarbă de intestin subțire 108
5.4.3. Anomalii congenitale obstructive 108
5.4.3.1. Malrotația 108
5.5. Examene paraclinice și de laborator 109
5.5.1. Examenul radiologic 109
5.5.2. Evaluarea biologică a sindromului de malabsorbție 109
5.5.3. Examenul bacteriologic 109
5.5.4. Teste indirecte 110
5.6. Tratamentul sindromului de poluare bacteriană a intestinului subțire . 110
5.6.1. Corectarea stării de nutriție 110
5.6.2. Tratamentul antimicrobian 111
5.6.3. Tratamentul chirurgical 111

Scanned with OKEN Scanner

6. SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

Maria Stănescu

	Pag.
6.1. Definiție. Generalități	114
6.2. Clasificarea fiziopatologică a sindromului de malabsorbție	115
6.2.1. Anomalii ale fazei intraluminale a digestiei	117
6.2.1.1. Anomalii de cauză gastrică	117
6.2.1.1.1. Hipersecreția gastrică acidă. Sindromul Zollinger-Ellison	117
6.2.1.2. Anomalii de cauză pancreatică	118
6.2.1.2.1. Fibroza chistică de pancreas	118
6.2.1.2.2. Pancreatita cronică	118
6.2.1.2.3. Sindromul Schwachman-Burcke	119
6.2.1.2.4. Deficitul izolat de lipază pancreatică	119
6.2.1.2.5. Malnutriția	119
6.2.1.3. Anomalii de cauză hepatobiliară	120
6.2.1.3.1. Prematuritatea	121
6.2.1.3.2. Hepatita neonatală	112
6.2.1.3.3. Atrezia biliară intra și extrahepatică	123
6.2.1.3.4. Bolile tractului biliar	124
6.2.1.3.5. Ciroza	124
6.2.1.4. Anomalii de cauză intestinală	125
6.2.1.4.1. Sindromul de intestin scurt	125
6.2.2. Anomalii ale fazei intestinale a digestiei și absorbției	125
6.2.2.1. Anomalii fără leziuni morfologice ale mucoasei intestinale	125
6.2.1.1.1. Intoleranța congenitală la dizaharide	125
6.2.2.1.2. Malabsorbția glucozei și galactozei	125
6.2.2.1.3. Deficitul de enterokinază	125
6.2.2.1.4. Deficitul de transcobalamină	126
6.2.2.1.5. Malabsorbția congenitală de acid folic	126
6.2.2.1.6. Cistinuria	126
6.2.2.1.7. Boala Hartnup	127
6.2.2.1.8. Clorhidroreea familială	127
6.2.2.1.9. Sindromul de colon iritabil	127
6.2.2.2. Anomalii ale fazei intestinale a digestiei și absorbției cu leziuni morfologice ale mucoasei intestinale	128
6.2.2.2.1. Infecții bacteriene enteroinvazive	128
6.2.2.2.2. Infecții virale	131
6.2.2.2.3. Infestația cu Giardia Lamblia	132
6.2.2.2.4. Deficitul secundar de dizaharidaze	132
6.2.2.2.5. Boala celiacă	132
6.2.2.2.6. Malnutriția	132
6.2.2.2.7. Sprue tropical	132
6.2.2.2.8. Gastroenterita eozinofilică	132
6.2.2.2.9. Enterocolita de iradiere	134
6.2.2.2.10. Dermatita herpetiformă	136
6.2.2.2.11. Abetalipoproteinemia	136
6.2.2.2.12. Intoleranța la proteinele laptelui de vacă și la proteinele din soia	137
6.2.2.3. Anomalii ale fazei intestinale a digestiei și absorbției cu leziuni anatomice ale mucoasei intestinale	137
6.2.2.3.1. Boala Crohn	137
6.2.2.3.2. Limfomul	142
6.2.2.4. Anomalii ale fazei intestinale a absorbției cu leziuni colonice	143
6.2.2.4.1. Boala Hirshsprung	143
6.2.2.4.2. Colita ulcerativă cronică	144
6.2.3. Anomalii de structură ale tubului digestiv	147
6.2.3.1. Malrotația	147
6.2.3.2. Stenoza jejunală și ileală	148
6.2.3.3. Sindroamele polipozice	148
6.2.3.3.1. Sindromul Peutz Jeghers	149
6.2.3.3.2. Polipoza juvenilă generalizată	149
6.2.3.3.3. Sindromul Cronkhite Canada	149

Scanned with OKEN Scanner

Pag.
6.2.3.3.4. Polipoza familială a colonului 150
6.2.3.3.5. Sindromul Gardner 150
6.2.3.4. Intestinul scurt 150
6.2.3.5. Dumping sindrom postgastrectomie 152
6.2.4. Malabsorbţia prin defect de eliberare 154
6.2.4.1. Boala Whipple 154
6.2.4.2. Limfangiectazia intestinală 154
6.2.4.3. Abetalipoproteinemia 156
6.2.5. Malabsorbţia de cauze diferite 156
6.2.5.1. Malabsorbţia de cauză endocrină 156
6.2.5.1.1. Diabetul zaharat 156
6.2.5.1.2. Boala Addison 156
6.2.5.1.3. Hipertiroidismul 156
6.2.5.1.4. Hipoparatiroidismul 157
6.2.5.1.5. Ganglioneuromul, neuroblastomul 157
6.2.5.2. Sclerodermia 157
6.2.5.3. Deficite imune 158
6.2.5.4. Boala Wolman 158
6.2.5.5. Insuficienţa renală 158

7. BOLILE DIAREICE CRONICE (BDC)

Constanţa Iacob

7.1. Definiţie 162
7.2. Etape în cunoaşterea etiopatogenică a B.D.C. 163
7.3. Etiologie. Clasificare 164
7.4. Patogenie 167
7.4.1. Mecanismul secretor cu alterarea selectivă a sistemelor de reglare a absorbţiei hidroelectrolitice 168
7.4.1.1. Modelul enterotoxinei bacteriene 169
7.4.1.1.1. Colonizarea bacteriei la suprafaţa mucoasei intestinale 169
7.4.1.1.2. Producerea de enterotoxină şi penetrarea ei în enterocit 169
7.4.1.1.3. Răspunsul secretor al gazdei. (Stimularea complexului adenil-ciclază) 171
7.4.1.2. Modelul prostaglandinelor 172
7.4.1.3. Modelul acizilor biliari 173
7.4.1.4. Modelul hormonilor intestinali 173
7.4.2. Mecanismul exsudativ prin leziuni ale mucoasei colonului şi ileonului (modelul enteroinvaziv) 173
7.4.2.1. Penetrarea germenilor în celula intestinală 174
7.4.2.2. Multiplicarea extensivă 174
7.4.2.3. Leziunile morfologice ale mucoasei 174
7.4.3. Mecanismul osmotic 175
7.4.4. Mecanismul dismicrobismului intestinal 176
7.4.5. Mecanismele alergice şi imunoalergice 176
7.5. Diagnostic 176
7.5.1. Etapa anamnestico-clinică 177
7.5.2. Examenul fizic al bolnavului cu diaree cronică 177
7.5.3. Investigaţii paraclinice şi de laborator 179
7.5.3.1. Determinări biochimice 179
7.5.3.2. Examenul scaunului 180
7.5.3.2.1. Examenul macroscopic 180
7.5.3.2.2. Examenul microscopic 181
7.5.3.2.3. pH-ul scaunului 182
7.5.3.3. Investigaţii în diareea apoasă cu pH acid 182
7.5.3.3.1. Determinarea substanţelor reducătoare 182
7.5.3.3.2. Teste de absorbţie a dizaharidelor 183
7.5.3.3.3. Testul măsurării hidrogenului expirat în malabsorbţia dizaharidelor 183
7.5.3.3.4. Determinarea enzimelor dizaharidazice în mucoasa intestinală 184

Scanned with OKEN Scanner

Pag.
7.5.3.4. Investigații în diareea grăsoasă, cu pH alcalin 185
7.5.3.4.1. Determinarea grăsimilor în scaun 185
7.5.3.4.2. Testul la D-xyloză 186
7.5.3.4.3. Determinarea activității fermenților pancreatici . 187
7.5.3.4.4. Determinarea chimotripsinei fecale 188
7.5.3.4.5. Proba hipervitaminemiei A provocată 188
7.5.3.4.6. Proba cu lipiodol 189
7.5.3.4.7. Probe cu uleiuri și acizi grași marcați 190
7.5.3.4.8. Tranzitul gastro-intestinal 190
7.6. Biopsia intestinală **Maria Stănescu** 192
7.6.1. Tehnica biopsiei intestinale la sugar și copil 193
7.6.1.1. Pregătirea bolnavului 193
7.6.1.2. Intubația 193
7.6.1.3. Prelevarea fragmentului bioptic 193
7.6.2. Incidente. Complicații 194
7.6.2.1. Secționarea incompletă a mucoasei aspirate 194
7.6.2.2. Hemoragia 194
7.6.2.3. Perforația intestinală 194
7.6.2.4. Sindromul postbioptic 195
7.6.3. Valoarea și limitele examenului histopatologic al mucoasei intestinale 195
7.6.3.1. Mecanismele de producere a leziunilor nespecifice ale mucoasei intestinale 196
7.6.3.2. Semnificația funcțională a modificărilor citohistologice ale mucoasei intestinale 199
7.6.3.3. Limitele biopsiei de mucoasă intestinală 203
7.7. Endoscopia digestivă **Maria Stănescu** 203
7.7.1. Generalități 203
7.7.2. Rectosigmoidoscopia 205
7.7.2.1. Pregătirea bolnavului 206
7.7.2.2. Tehnica de explorare 206
7.7.2.3. Indicațiile rectosigmoidoscopiei la copil 206
7.7.2.4. Incidente, accidente, contraindicații 207
7.7.3. Colonoscopia 208
7.7.3.1. Pregătirea bolnavului 208
7.7.3.2. Tehnica de explorare 208
7.7.3.3. Incidente, accidente 208
7.7.3.4. Indicațiile colonoscopiei la copil 208
7.7.3.5. Contraindicații 208

8. ALERGII ȘI INTOLERANȚE ALIMENTARE LA SUGAR
Constanța Iacob

8.1. Istoric 210
8.2. Terminologie 211
8.3. Incidența alergiilor alimentare 213
8.4. Procesul de sensibilizare la proteinele alimentare 213
8.4.1. Antigenitatea proteinelor alimentare 214
8.4.1.1. Trofoalergeni de natură animală 215
8.4.1.2. Trofoalergeni de natură vegetală 216
8.4.2. Mecanismele de apărare ale tractului intestinal 217
8.4.2.1. Digestia antigenului proteic 218
8.4.2.2. Bariera imunologică a mucoasei intestinale 219
8.4.2.2.1. IgA secretorie 219
8.4.2.2.2. Plăcile Peyer 219
8.4.2.2.3. Teliolimfocitele și mastocitele 222
8.4.2.3. Sistemul enterocitar de distrugere a antigenilor . . . 222
8.4.2.4. Bariera hepatică 223
8.4.3. Răspunsul imun sistemic la antigenii proteici 223
8.4.4. Factori care influențează sensibilizarea la proteinele alimentare . 223
8.4.4.1. Permeabilitatea crescută a mucoasei intestinale 224
8.4.4.2. Alterarea capacității de imunotoleranță intestinală . . . 224
8.4.4.3. Deficitul de sinteză a IgA 225
8.4.5. Diagnosticul alergiei alimentare 225

Scanned with OKEN Scanner

Pag.
8.4.5.1. Tabloul cilinic 225
8.4.5.2. Investigaţiile paraclinice 225
8.4.5.2.1. Eozinofilia 226
8.4.5.2.2. Testele cutanate 226
8.4.5.2.3. Biopsie intestinală 226
8.4.5.3. Teste imunologice 226
8.4.5.3.1. Complementul seric 226
8.4.5.3.2. Decelarea complexelor imune 226
8.4.5.3.3. RAST (testul radio-alergo-sorbent) 227
8.4.5.3.4. FAST (testul fluoro-imuno-sorbent) 227
8.4.6. Prevenirea alergiilor alimentare 228
8.4.7. Tratamentul alergiilor alimentare 229

9. INTOLERANŢA LA PROTEINELE LAPTELUI DE VACĂ (IPLV)
Constanţa Iacob

9.1. Încadrare nosologică 231
9.2. Incidenţa 232
9.3. Patogenie 233
9.4. Anatomie patologică 234
9.5. Manifestări clinice digestive 235
9.5.1. Forme primare de IPLV 235
9.5.1.1. Formele acute 235
9.5.1.2. Formele subacute şi cronice 236
9.5.2. Forme secundare de IPLV 237
9.6. Manifestări clinice extradigestive 238
9.6.1. Semne cutanate 238
9.6.2. Semne respiratorii 238
9.6.3. Semne neurologice 238
9.6.4. Manifestări hematologice 238
9.7. Diagnosticul IPLV 239
9.7.1. Criterii clinice 239
9.7.2. Criterii anatomo-clinice 240
9.7.3. Examene biologice 240
9.7.4. Bilanţul imuno-alergic 241
9.7.4.1. Imunoglobulinele serice 241
9.7.4.2. Imunoglobulinele din scaun 241
9.7.3. Examene biologice 240
9.7.4.4. Anticorpii antilapte 241
9.7.4.5. Ig E specifice — RAST-FAST 242
9.7.4.6. Testul de transformare limfoblastică 242
9.8. Evoluţie 242
9.9 Prognostic 242
9.10. Diagnosticul diferenţial 243
9.11. Prevenirea IPLV 243
9.12. Tratamentul IPLV 244

10. ALTE INTOLERANŢE LA PROTEINELE ALIMENTARE
Constanţa Iacob

10.1. Intoleranţa la proteinele din soia 246
10.2. Intoleranţa tranzitorie la gluten 247
10.3. Intoleranţa multiplă la proteinele alimentare 247

11. CELIACHIA
Constanţa Iacob

11.1. Istoric 247
11.2. Definiţie 250
11.3. Etiologie 250
11.4. Anatomie patologică 251
11.5. Patogenie 253
11.5.1. Glutenul 254
11.5.2. Deficitul de peptidază specifică 254

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

11.5.3. Teoria imunologică 255
11.5.4. Alte teorii patogenice 257
11.6. Fiziopatologie 260
11.7. Simptomatologie 260
11.7.1. Debutul 260
11.7.2. Perioada de stare 260
11.8. Explorarea paraclinică şi de laborator 262
11.8.1. Confirmarea biologică a malabsorbţiei 262
11.8.1.1. Excreţia de grăsimi fecale 262
11.8.1.2. Testul la D-xyloză 262
11.8.1.3. Investigarea metabolismului proteic 262
11.8.1.4. Explorarea funcţiei pancreatice 263
11.8.1.5. Investigaţii hematologice 263
11.8.2. Examenul radiologic 263
11.8.2.1. Radiologia oaselor 263
11.8.2.2. Radiologia intestinului 264
11.8.3. Reactivitatea imunologică nespecifică 265
11.9. Diagnosticul celiachiei 268
11.9.1. Diagnosticul pozitiv 262
11.9.1.1. Protocolul cu trei biopsii intestinale 268
11.9.1.2. Semne sugestive în celiachia paucisimptomatică 270
11.9.1.3. Diagnosticul după vîrsta de 3 ani 270
11.9.2. Diagnosticul tardiv 271
11.9.3. Diagnosticul greşit elaborat 271
11.9.4. Asocierea cu alte afecţiuni 271
11.9.5. Diagnosticul diferenţial 271
11.10. Complicaţiile celiachiei 273
11.11. Tratamentul celiachiei 273
11.11.1. Tratamentul dietetic (dieta fără gluten) 273
11.11.1.1. Indicaţiile reintroducerii glutenului în alimentaţie . 276
11.11.1.2. Eşecul dietei glutenoprive 276
11.11.1.3. Efectele tardive ale nerespectării tratamentului dietetic 277
11.11.2. Tratamentul crizei celiace 277
11.11.3. Alte măsuri terapeutice 277

12. INTOLERANŢELE LA DIZAHARIDE

Constanţa Iacob

12.1. Istoric 281
12.2. Încadrare nosologică 282
12.3. Etiologie — Clasificare 283
12.4. Fiziopatologie 284
12.5. Diagnosticul intoleranţei la dizaharide 286
12.5.1. Criterii anamnestice 286
12.5.2. Criterii clinice 286
12.5.3. Criterii paraclinice şi de laborator 287
12.5.3.1. Examenul scaunelor 287
12.5.3.2. Testul de toleranţă la lactoză 288
12.5.3.3. Testul de toleranţă la dizaharide asociat cu testul la D-xiloză 289
12.5.3.4. Testul de încărcare cu dizaharide (fără determinarea glicemiei 289
12.5.3.5. Perfuzia inestinală cu lactoză 290
12.5.3.6. Examenul radiologic 290
12.5.3.7. Testul de măsurare a $^{14}CO_2$ expirat 290
12.5.3.8. Testul de măsurare a H_2 expirat 291
12.5.3.9. Examenul histologic al mucoasei intestinale 291
12.5.3.10. Evaluarea histoenzimologică a dizaharidazelor 292
12.6. Intoleranţele primare la dizaharide 293
12.6.1. Intoleranţa congenitală la sucroză izomaltoză 293
12.6.1.1. Etiologie 293

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

12.6.1.2. Fiziopatologie 294
12.6.1.3. Tablou clinic 294
12.6.1.4. Diagnostic 295
12.6.1.5. Tratament 295
12.6.2. Intoleranța congenitală la trehaloză 295
12.6.3. Intoleranța primară la lactoză 296
12.6.3.1. Intoleranța congenitală la lactoză 296
12.6.3.2. Intoleranța familială la lactoză 297
12.6.3.3. Intoleranța tranzitorie la lactoză a prematurului și nou-născutului 298
12.6.3.4. Intoleranța la lactoză cu debut tardiv (de tip adult) . . 298
12.6.4. Intoleranța secundară sau dobîndită la dizaharide 300

13. MALABSORBȚIA MONOZAHARIDELOR ȘI POLIZAHARIDELOR
Constanța Iacob

13.1. Malabsorbția primară de glucoză-galactoză 306
13.2. Malabsorbția secundară la monozaharide 307
13.3. Malabsorbția amidonului 308

14. BOLI DIAREICE CRONICE DE ETIOLOGII DIFERITE CU ALTERĂRI STRUCTURALE ALE MUCOASEI INTESTINALE

14.1. Enteropatia cu pierdere de proteine (EPP) (Maria Stănescu) . . . 309
14.1.1. Istoric 309
14.1.2. Circumstanțele etiologice ale EPP 310
14.1.3. Fiziopatologia pierderii gastroenterice de proteine 311
14.1.4. Aspecte clinice 314
14.1.5. Investigarea enteropatiei cu pierdere de proteine 314
14.1.6. Tratamentul și prognosticul EPP 315
14.2. Diareea cu malabsorbție din anemia feriprivă (Maria Stănescu) . . . 316
14.3. Diareea cronică în bolile imunodeficitare (Georgeta Palicari) . . . 318
14.3.1. Boli primare ale imunității umorale 318
14.3.1.1. Agamaglobulinemia X-lincată 318
14.3.1.2. Agamaglobulinemia primară dobîndită 319
14.3.1.3. Deficiența selectivă de imunoglobulină A 320
14.3.2. Boli primare ale imunității celulare 320
14.3.2.1. Aplazia congenitală a timusului și paratiroidelor . . 320
14.3.2.2. Displazia timică 321
14.3.3. Boli imunologice combinate 321
14.3.4. Boli ale imunității nespecifice 322
14.4. Giardiaza (Maria Stănescu) 323
14.4.1. Generalități 323
14.4.2. Epidemiologie 324
14.4.3. Biologie 324
14.4.4. Patogenie 326
14.4.5. Tabloul clinic 327
14.4.6. Diagnostic 329
14.4.7. Tratament 329
14.5. Cândidiaza intestinală (Maria Stănescu) 331
14.5.1. Generalități 331
14.5.2. Sursa de infecție cu Candida Albicans 332
14.5.3. Factorii favorizanți în infecția cu Candida Albicans 332
14.5.4. Patogenia candidiazei intestinale 333
14.5.5. Diagnosticul candidiazei intestinale 335
14.5.6. Candidiaza intestinală la nou-născut și sugar 336
14.5.7. Tratamentul candidiazei intestinale 337
14.6. Maladia Whipple (Maria Stănescu) 338
14.6.1. Istoric 339

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

14.6.2. Anatomie patologică 339
14.6.3. Etiopatogenie 341
14.6.4. Fiziopatologie 341
14.6.5. Tabloul clinic 342
14.6.6. Diagnostic 343
14.6.7. Tratament, prognostic 343
14.7. Sprue tropical **(Maria Stănescu)** 344
14.7.1. Istoric 344
14.7.2. Încadrare nosologică 345
14.7.3. Anatomie patologică 346
14.7.4. Etiopatogenie 346
14.7.5. Aspecte clinice 347
14.7.6. Diagnostic 348
14.7.7. Tratament, prognostic 349

15. **FIBROZA CHISTICĂ (F.C.)**
Constanța Iacob

15.1. Istoric 351
15.2. Etiologie 351
15.3. Anatomie patologică 352
15.4. Patogenie 352
15.5. Fiziopatologie 354
15.6. Manifestări clinice 356
15.6.1. Manifestări digestive 356
15.6.1.1. Ileusul meconial 356
15.6.1.2. Insuficiența pancreatică 356
15.6.2. Manifestări respiratorii și din sfera ORL 357
15.6.3. Manifestări hepatobiliare 357
15.6.4. Alte manifestări 358
15.6.5. Starea de nutriție în F.C. 358
15.7. Diagnosticul în F.C. 359
15.7.1. Depistarea prenatală 359
15.7.2. Depistarea neonatală 360
15.7.3. Testul sudorii 360
15.7.4. Teste de insuficiență pancreatică externă 360
15.7.5. Modificări imunologice 360
15.8. Diagnosticul diferențial 360
15.9. Tratament 361
15.9.1. Nevoi nutritive, la nou-născuții cu F.C. 361
15.9.2. Tratamentul manifestărilor digestive 362
15.9.3. Tratamentul manifestărilor respiratorii 362
15.9.4. Aspecte generale de îngrijire 362

16. **DIAREEA INTRATABILĂ A SUGARULUI (DIS)**
Constanța Iacob

16.1. Definiție. Istoric. 365
16.2. Enterocolita nespecifică (forma primară) 367
16.2.1. Tabloul clinic 367
16.2.2. Examenele de laborator 368
16.2.3. Biopsia intestinală 368
16.2.4. Patogenie 369
16.2. Tratamentul DIS 371
16.3.1. Tratamentul preventiv 371
16.3.2. Tratamenutl curativ 372
16.4. Diareea intratabilă neonatală 374
16.5. Hipoplazia congenitală și secundară a criptelor mucoasei intestinale . 375

Scanned with OKEN Scanner

17. MALNUTRIȚIA ȘI DIAREEA
Constanța Iacob

Pag.

17.1. Diareea, cauză de malnutriție 377
17.1.1. Rolul agenților infecțioși 377
17.1.2. Rolul condițiilor sanitare de mediu 378
17.2. Diareea, consecință a malnutriției 379
17.2.1. Modificările morfofuncționale ale mucoasei intestinale în malnutriție 379
17.2.1.1. Leziunile histologice 379
17.2.1.2. Alterări ale organitelor celulare 380
17.2.2. Poluarea bacteriană a intestinului subțire 380
17.2.2.1. Factori ce țin de mediul înconjurător 380
17.2.2.2. Factori ce țin de organismul gazdă 381
17.3. Sindromul de malabsorbție în malnutriție 383
17.3.1. Malabsorbția proteinelor 383
17.3.2. Malabsorbția grăsimilor 383
17.3.3. Malabsorbția hidrocarbonatelor 383
17.3.4. Malabsorbția vitaminelor și oligoelementelor 384
17.4. Principii de tratament în malnutriția cu diaree 385
Abrevieri . . . . . .
Index . . . . . .

Scanned with OKEN Scanner

1. STRUCTURA MUCOASEI INTESTINALE LA COPIL

Maria Stănescu

Clinicianul trebuie să fie familiarizat cu morfologia mucoasei intestinale, pentru că alterarea acesteia în diverse stări patologice are importante semnificații funcționale și în determinarea simptomatologiei.

1.1. Structura anatomică a mucoasei intestinale

Menținînd structura generală a tubului digestiv, cu cele 4 straturi principale (mucoasă, submucoasă, musculară și seroasă), intestinul subțire are o serie de particularități, în legătură cu funcția de absorbție, pentru care el reprezintă sediul principal. Integritatea structurii și integritatea funcțională, sînt elemente fundamentale ale digestiei și absorbției intestinale normale.

Valvulele conivente (cute grosolane ale mucoasei) și vilozitățile (ondulații suple, de dimensiuni microscopice, așezate pe aceste cute) la care se adaugă microvilii (structuri submicroscopice ale epiteliului de înveliș) amplifică suprafața mucoasei intestinale absorbtive de aproximativ 600 ori, ajungînd să măsoare la adult — 4 500 m^2. Lungimea intestinului (și implicit suprafața absorbtivă) crește cu vîrsta. Din punct de vedere *structural* însă, nu există particularități legate de vîrstă : la nou-născutul normal, mucoasa intestinală (ca și celelalte straturi ale peretelui intestinal) are *configurația* identică cu cea a adultului. După naștere, se continuă doar maturarea funcțională.

După cum este schițat în figura 1 pe secțiunea transversală a peretelui intestinal, mucoasa se înscrie cu o arhitectură bogată, ocupînd versantul luminal.

1.2. Structura histologică a mucoasei intestinale

Structura mucoasei intestinale poate fi divizată convențional în 3 straturi histologice : *muscularis mucosae,* un strat foarte subțire de mușchi neted (format din 3—10 nivele de celule), așezat la limita cu submucoasa ; *lamina propria,* (textura conjunctivo-vasculară a mucoasei) ; *stratul epitelial* (fig. 2).

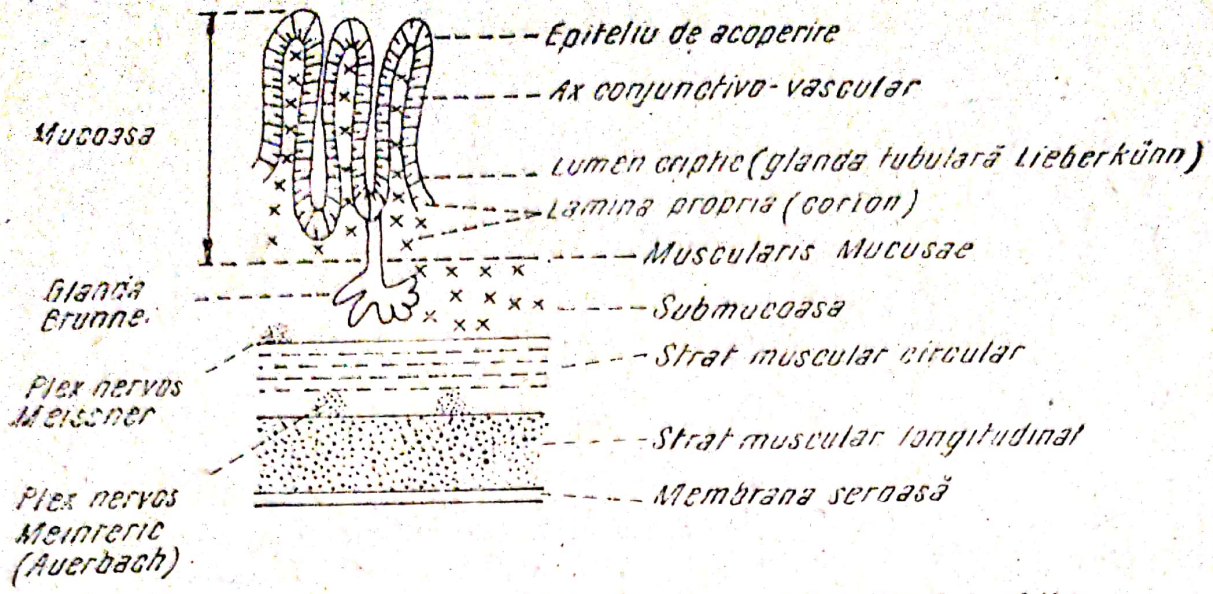


Fig. 1 — Secțiune transversală prin peretele intestinului subțire

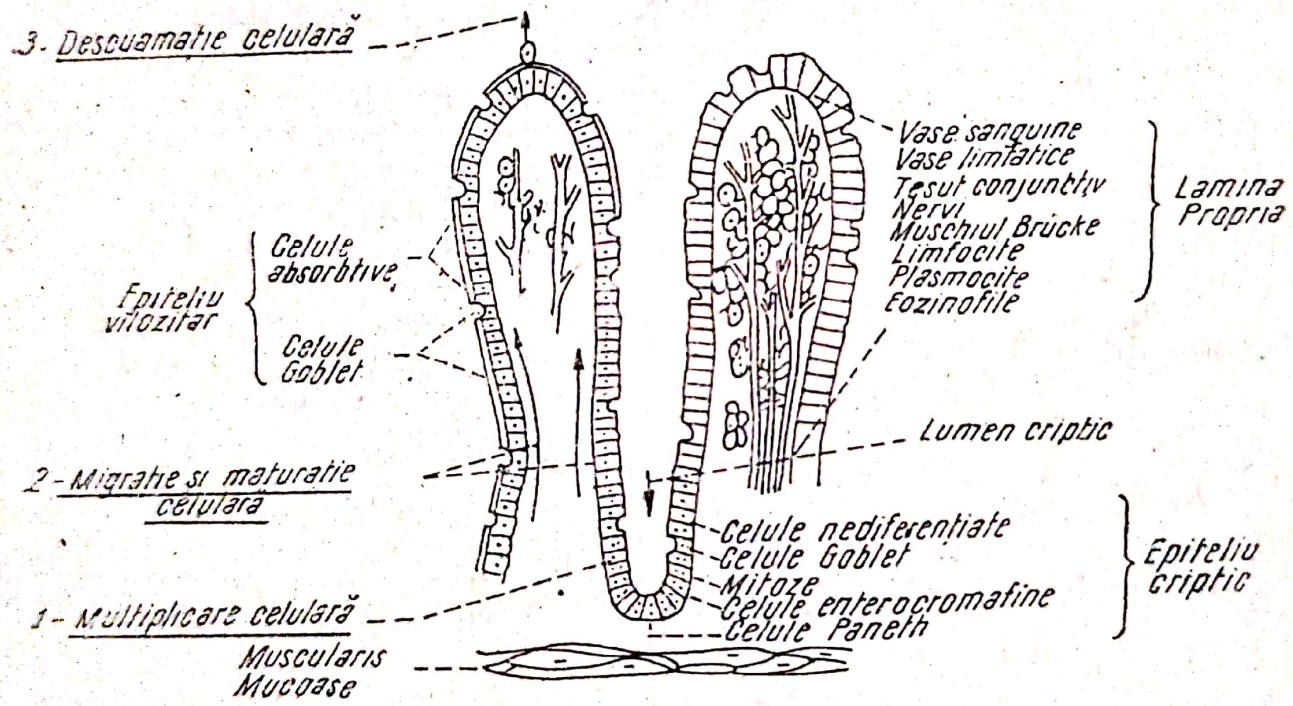


Fig. 2 — Schema organizării histologice și a regenerării epiteliale în mucoasa intestinală

Examenul histologic al mucoasei intestinale evidențiază vilozitățile intestinale (sau vilii), structuri microscopice digitiforme, avînd înălțimea de 0,5—1 mm și diametrul de 0,3—1 mm. Vilozitățile ocupă 3/4 din grosimea totală a mucoasei (care este 1,5 mm, și apar ca niște miniorgane) (fig. 3).

1.2.1. — **Vilozitatea** este acoperită de un epiteliu unistratificat, la nivelul căruia se desfășoară procesele de digestie și absorbție ; în axul său conjunctival (corion, sau lamina propria) conține o arteriolă, care se ca-

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 3 — Aspectul mucoasei intestinale normale la examenul histologic (Jos J., Rey Y., Frezal Y., 1969)

pilarizează la nivelul epiteliului de înveliș, o venulă centrală, vase limfatice (chilifere) și o foarte fină structură musculară, formată din cîteva fibre musculare netede, ce alcătuiesc așa-zisul „mușchi Brücke" (provenit din *muscularis mocosae),* care asigură mișcările vilozitare permanente de alungire și scurtare, acestea din urmă favorizînd trecerea în sînge a substanțelor absorbite la nivelul epiteliului de înveliș. Axul conjunctivo-vascular se continuă la baza vilozităților. Limfaticele vilozitare sub formă de lacune sau capilare (chilifere) formează în corionul de la baza vilozităților un plex, din care pleacă truchiul limfatic, ce străbate *muscularis mucosae,* ca și vasele sanghine. Relaxarea „musculare mucoase" favorizează descărcarea vaselor *eliberate* din acest „sfincter".

1.2.2 — **Lamina propria** (corionul) conține multe tipuri de celule : plasmocite (majoritatea secretoare de IgA), limfocite (mai ales limfocite T), mastocite, eozinofile, macrofage, fibroblaști, într-o textură conjunctivă formată din fibre de colagen, fibre elastice și reticulare, precum și fibre nervoase amielinice. Spațiul celular al corionului deține funcția protectoare împotriva microorganismelor și substanțelor „străine", care pot străbate bariera epitelială (fagocitoză, sinteză de imunoglobuline).

În corionul mucoasei intestinale se găsesc foliculii limfatici, formați din limfocite B și rare plasmoite ; ei sînt înconjurați de o zonă populată cu limfocite T, iar în partea juxtaepitelială, cu limfocite T și B, macrofage și elemente reticuloendoteliale (zona domului folicular). Foliculii se aglomerează în plăci Payer, mai ales în ileon, ocupînd uneori suprafețe întinse (pînă la diametrul de 28 mm) putînd fi văzute cu ochiul liber. Aceste structuri conferă intestinului caracterul de *organ imunitar.* În afara celulelor imune situate în foliculi, în corionul mucoasei intestinale își stabilesc domiciliul o serie de celule imune, mai ales limfocite și plasmocite, provenite din circulație. Plasmocitele sînt în majoritate purtătoare de IgA, în proporție de 85% față de 10% IgM și 5% IgG.

Scanned with OKEN Scanner

În corionul de la baza vilozităților pătrund glandele tubulare Lieberkühn sau criptele, ce nu depășesc în adîncime nivelul „muscularis mucosae". În corionul întregului tract intestinal se află aproximativ 180 milioane cripte. La nivelul duodenului există în plus glandele Brünner, tuboacinoase, care se deschid în cripte printr-un canal excretor. Acestea ajung uneori la nivelul sumbucoasei (veri fig. 1). În duoden, mai ales deasupra glandelor Brünner, vilozitățile sînt turtite și ramificate (ca o frunză de stejar). Din porțiunea distală a jejunului și pînă în ileon, vilii tind să devină mai lați și mai scurți. În ileon, deasupra foliculilor limfatici și plăcilor Payer, vilozitățile sînt turtite pînă la dispariție. Aceste variante fiziologice vilozitare trebuie avute în vedere la interpretarea biopsiei de mucoasă intestinală. De asemenea, modificările ce pot apare în legătură cu profunzimea biopsiei ; cu cît fragmentul are mai mult țesut elastic și muscular, cu atît vilozitatea este mai lungă.

1.2.3 — **Epiteliul** mucoasei intestinale este unistratificat așezat pe o membrană bazală continuă, care îl separă de lamina propria. Epiteliul de înveliș, vilozitar, se continuă anatomic cu epiteliul glandular, care este de asemenea unistratificat. Joncțiunea vilo-criptică (fig. 2) reprezintă sediul multiplicării celulare, care asigură înlocuirea continuă a celulelor descuamate de pe vilozități, printr-un proces de migrație celulară, de-a lungul membranei bazale, dinspre cripte spre vîrful vilozității. În evoluția către vîrful vilozității, celulele criptice suferă un proces de maturație progresivă, cu transformări ale caracterelor morfologice și histochimice, din care rezultă celula absorbtivă, cu înaltă diferențiere funcțională.

În intestin, spre deosebire de alte țesuturi, diferențierea celulară se realizează foarte rapid, ținînd pas cu ritmul accelerat de reînnoire celulară, durata medie de viață a celulelor epiteliului absorbtiv fiind de 48—72 ore.

Egalînd pierderile celulare prin descuamare, de pe vîrfurile vilozitare, reînnoirea fiziologică produce $2{,}4 \times 10^{11}$ celule/24 ore, astfel încît timpul necesar de înlocuire a întregului număr de celule ale epiteliului intestinal este de 3—4 zile. Numărul total de celule și echilibrul între compartimentul diferențiat (epiteliul absorbtiv) și compartimentul de diviziune (epiteliul criptic) este controlat printr-un mecanism de *feed-back*.

Dinamica mucoasei intestinale a fost studiată prin :

a) culturi *in vitro* din prelevatul bioptic cu stabilirea indicelui mitotic, reprezentat de procentul de celule criptice în diviziune, calculat pe minimum 500 celule (ritmul normal de apariție a celulelor noi este de 1—2 celule pe oră la 100 celule criptice) ;

b) autoradiografia cu ARN marcat cu timidină tritiată, urmărind trasorul în stratul vilozitar ; microscopie electronică ; determinări de histoenzimologie pentru evaluarea gradului de maturație celulară.

Numărul și înălțimea vilozităților depinde de relația dintre cei doi factori ce concură la dinamica mucoasei intestinale : regenerarea sau reînnoirea celulară și descuamarea (fenomen descris de Thomas R. Hendrix în 1968).

Epiteliul criptic (glandular) conține patru tipuri de celule : celule Paneth, celule goblet, celule cromargentafine și celule nediferențiate. *Celulele Paneth* seamănă morfologic cu celulele zimogene din pancreasul aci-

Scanned with OKEN Scanner

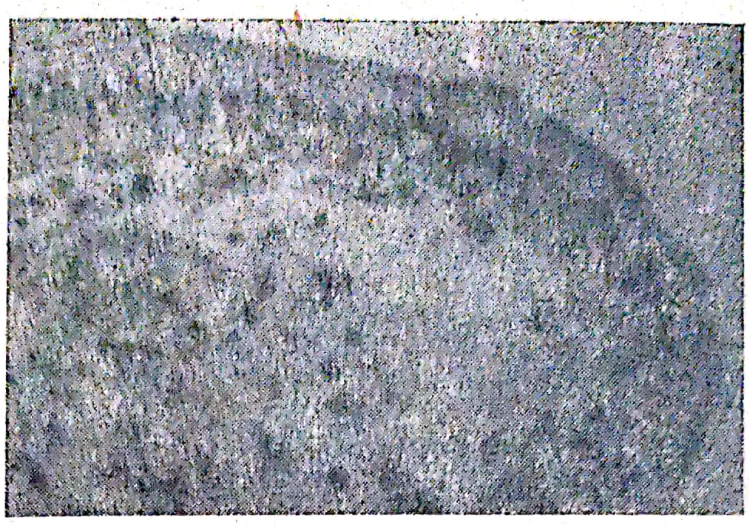


Fig. 4 — Vilozitate : celule epiteliale cilindrice, cu nulei bazali ovalari, așezați în palisadă (Stănescu Maria, Teză de doctorat I.M.F. București, 1980)

nar și din glandele salivare : sînt celule mari, poliedrice, cu citoplasmă bazofilă, săracă în mitocondrii, conținînd granule secretoare și nucleu voluminos, bogat în cromatină. Ele apar în grupe de 5—8 celule, situate în regiunea bazală a glandelor. *Celulele goblet (caliciforme)* au nucleul bazal și citoplasma cu numeroase vacuole de secreție (mucus) în zona apicală. Ele se comportă ca glande unicelulare, secretoare de mucus. Acest tip de celule populează atît epiteliul glandular cît și pe cel vilozitar, reprezentînd 20% din totalul celulelor epiteliului vilozitar (mai numeroase la baza vilozităților față de vîrf și în vilozitățile ileonului față de jejun). *Celulele cromargentafine* (celulele hormonale) spre deosebire de toate celelalte celule ale mucoasei, nu pot fi identificate prin colorațiile de rutină (nu se colorează cu hematoxilină și eozină), ci prin colorații speciale (argint amoniacal, bicromat de potasiu) sau prin microscopie electronică. Ele au o heterogenitate structurală particulară, prin aspectul „răsturnat" comparativ cu celelalte celule ale epiteliului, avînd granulele secretorii, distribuite la polul bazal al celulei, aspect ce sugerează că acestea sînt eliberate spre lamina propria și nu spre lumenul criptic. Granulele conțin hormoni digestivi ca : serotonină, secretină, pancreozimină, colecistochinină etc. *Celulele nediferențiate* sînt cele mai bine reprezentate numeric în epiteliul glandular, ocupînd pereții laterali și bazali, celelalte tipuri de celule descrise mai sus fiind „presărate" pe acest epiteliu nediferențiat. La polul apical aceste celule au numeroase granule PAS-pozitive.

Epiteliul vilozitar este format din celule absorbtive (enterocite) și rare celule caliciforme (goblet). *Enterocitele* sînt celule înalte, cilindrice, cu înălțimea de 30 microni, așezate unistratificat, cu nuclei ovalari situați bazal *(fig. 4)*, în palisadă, dînd pe secțiuni aspectul ordonat, rectiliniu, paralel cu baza epiteliului. Enterocitele sînt sudate între ele la vîrf, prin cadre de închidere (linii joncționale). Polul bazal este ușor subțiat, (fig. 5), cu membrană cudată, lăsînd mici spații triunghiulare intercelulare, loc de trecere al substanțelor absorbite, de la celulă spre rețeaua vasculară din axul conjunctivo-vascular al vilozității, de care le separă membrana bazală, ce reprezintă o barieră de difuziune mai mult sau mai puțin permeabilă.

La polul apical, enterocitele au numeroși microvili, ce dau secțiunilor aspectul de *„margine în perie"*. Aceasta este PAS colorabilă. Dimen-

Scanned with OKEN Scanner

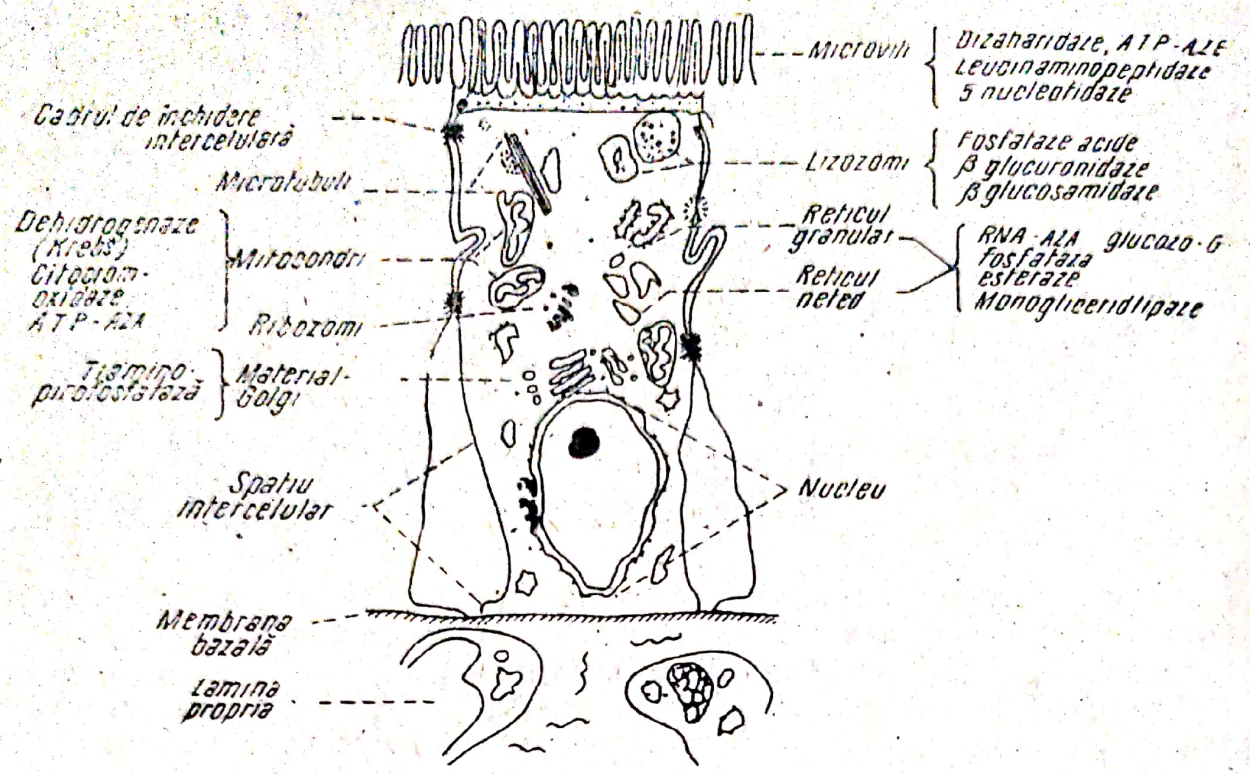


Fig. 5 — Diagrama schematică a enterocitului (după Trier J. S. și Rubin C. E., 1965)

siunile microvililor (1—1,4 microni înălțime) permit individualizarea clară numai la microscopul electronic, unde se remarcă așezarea ordonată, perpendiculară pe suprafața enterocitară *(fig. 6)* și unde au putut fi numărați :

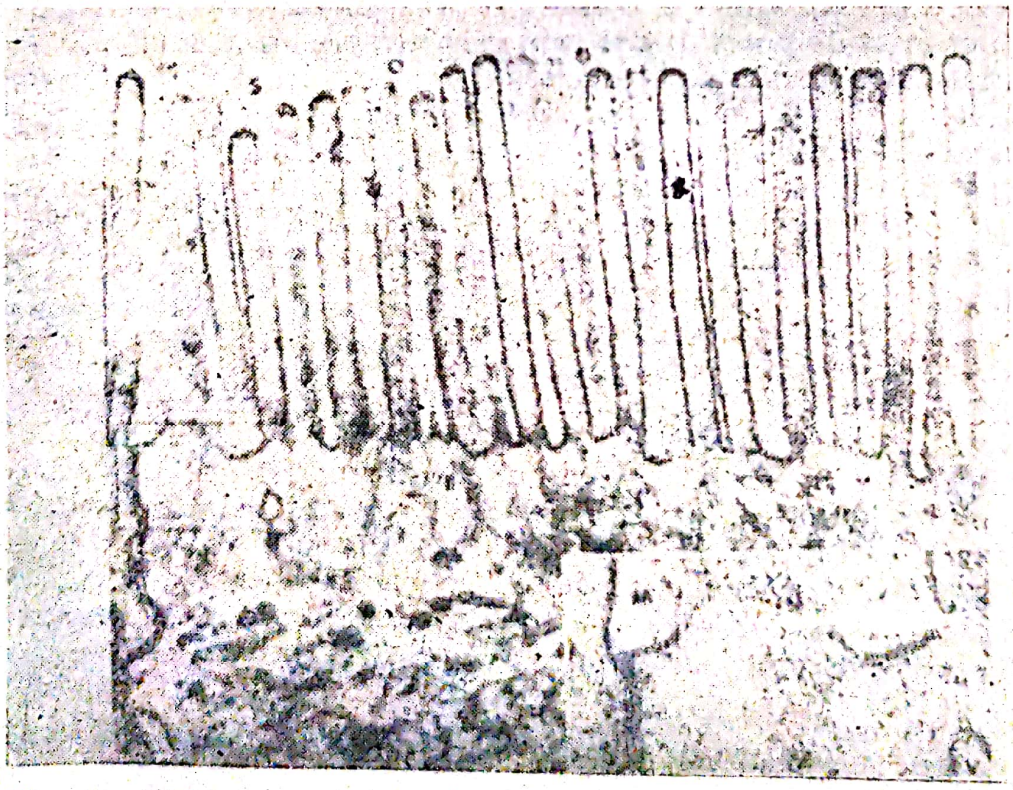


Fig. 6 — Marginea în perie enterocitară : aspectul la microscopia electronică al microvililor normali 34 000 × (Ch. Anderson, 1975)

Scanned with OKEN Scanner

750—3 000 celule, realizînd densitatea de 50 milioane pe mm^2 (Zettrquist — 1956). Ei amplifică suprafața de absorbție de 30—40 ori.

1.3. Examenul de microscopie electronică al mucoasei intestinale

La microscopul electronic se poate vizualiza o membrană trilamelară a microvililor și formațiunile fibrilare din structura corpului acestora, care se termină într-o rețea fibrilară apicală. Între microvili s-au putut observa vezicule de pinocitoză. La suprafața externă au o pătură fin fibrilară, glicoproteică, de 0,2—0,5 microni, ce nu se detașează prin metodele obișnuite de lavaj (este secretată de celulă) — Denumită *„glicocalix"* (sau „fuzzy-coat") aceasta apare ca o structură net diferențiată de stratul de mucus ce acoperă mai superficial epiteliul intestinal și este vizibil la microscopul optic. Bogată în mucopolizaharide sulfatate, rețeaua glicocolixului pare să fie suportul a numeroase activități enzimatice, pare să aibă o funcție de filtrare pentru diferite particule voluminoase. Se crede că ea realizează un spațiu de difuziune particular și un microclimat ionic cu rol în procesele de absorbție încă incomplet elucidat, poate un factor limitant de transfer intestinal. Descrierile organizării structurale a membranei microvilozitare au rămas încă ipotetice. Oricum ea reprezintă un sistem cu eficacitate deosebită rezultînd dintr-o relație spațială foarte strînsă între procesele secvențiale digestive și absorbtive de la acest nivel, în care glicocalixul are un rol esențial. Nu este vorba de fapt de o fază staționară, ci de un flux laminar lent, paralel cu toată interfața, lichid-solid, prin care solviții trebuie să difuzeze înainte de a traversa mucoasa.

Membrana microvilozitară poate fi considerată o unitate funcțională, unde digestia și absorbția sînt perfect integrate, necesitînd o diferențiere celulară foarte avansată și prezervînd un maximum de energie. În fig. 5 este schematizat bogatul echipament enzimatic enterocitar, care realizează integrarea cooperativă complexă a proceselor de digestie, absorție, resinteză și metabolism energetic la nivel enterocitar. Platoul striat conține dizaharizade, peptidaze, fosfataze alcaline, ATP-ază, fosfomonoesterază, 5-nucleotidază și alte enzime.

În citoplasma enterocitului se desfășoară o activitate metabolică la fel de intensă, ce susține procesele de absorbție. Ea este populată de numeroase organite celulare cu funcții importante în procesele de transport transcelular al materialului absorbit, precum și funcții în procesele de sinteză și resinteză : lizozomi (ce conțin fosfataze acide, beta-glicuronidaze, beta-glucosanidaze) ; reticul granulat și neted (ce conține ARN, G-6-fosfataze, esteraze, monoglicerid-lipaze etc.) ; mitocondrii (ce conțin dehidrogenaze, citocromoxidaze, ATP-ază) ; material Golgi (ce conține tiaminopirofosfatază).

Proteinele din structura enzimatică a enterocitului au timp de înjumătățire de 18 ore. R. K. Crane (1966) subliniază că *turnover-ul* proteinelor enzimatice joacă un rol primordial în controlul activității lor. Astfel, reînnoirea celulară permanentă de la nivel vilozitar se traduce obligatoriu

Scanned with OKEN Scanner

printr-o sinteză considerabilă de proteine. Aproximativ 10% din totalul de proteine sintetizate de organism sînt utilizate pentru compensarea pierderilor la nivel intestinal, care se produc prin descuamația enterocitelor. Impactul maturării și diferențierii funcționale a enterocitului cu sinteza proteică continuă și rapidă este susținut de o activitate energetică intensă, la nivel citoplasmatic unde echipamentul enzimatic mitocondrial asigură calea aerobă a eliberării masive de energie.

Delicată și fragilă, cu o permeabilitate caracteristică și o circulație intensă, mucoasa intestinală constituie un „loc expus", reprezintă o poartă de intrare a substanțelor nocive în sînge. De asemenea, în condiții patologice, prin mucoasa intestinală se pot pierde lichide și substanțe valoroase, ceea ce duce la perturbarea echilibrului hidroelectrolitic și nutritiv cu atît mai rapidă și mai importantă, cu cît vîrsta bolnavului este mai mică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BAZIN H. — Le système imunologique du tractus intestinal. Méd. Hyg. 1982, 40, 1 482, 2 849.
2. BERTALANFFY F. D. — Cell Revewall in the gastrointestinal Traçt of Man. Gastroenterology, 1962, 43, 472.
3. CATTAN D., CERF M. — Intestine grêle. Anatomie microscopique Histologie. in : Précis des maladies du tube digestif. Ch. Debray. J. Seffroy, 1977, Masson Paris, 291, 294.
4. DEMLING L., BECKE R. V., CLASSEN N. M. — Examination of the Mucosa of the Small Intestine with the Scanning Electron Microscope. Digestion, 1969, 2, 51.
5. FORSTNER J. F. — Intestinal Mucus in Health and Disease. Digestion, 1978, 17, 3, 234.
6. IACOB CONSTANȚA — Aspecte morfologice și funcționale normale ale mucoasei intesinale la copil, în : Tendințe moderne în pediatrie, sub redacția Maiorescu M. Ed. Medicală, Buc., 1982, p. 130.
7. JOS J., REY Y., FRÉZAL J. — Etude immunohistochimiques de la muqueuse intestinale chez l'enfant. Arch. Fr. Ped., 1972, 29, 7, 681.
8. LOEHRY C. A., CREAMER B. — Three-dimensional Structure of the Human Small Intestinal Mucosa in Healht and Dísease Gut, 1969, 10, 6, 12.
9. MENGOLI V., MASTELLA G. — Biopsia intestinale în : Aggiornamenti di Gastroenterologia ed. Istituto de Angeli Milano 1971, 439.
10. NICOLAESCU T. — Intestinul organ imunitar. Formațiile limifoide, în : Imunopatologia tubului digestiv. Ed. Acad, R.S.R., 1984, 37.
11. PEARSE A. G. E., RIECKEN E. O. — Histology and cytochemistry of Small Intestine. Brit. Med. Bull., 1967, 23, 217.
12. SCHMITZ J., JOS' J., DRILLET F., REY F., REY J. — L'organisation de la bordure en brosse et le concept de digestion-absorption. Arch. Fr. Ped., 1974, 31, 231.
13. STĂNESCU M. — Corelații clinico-morfologice în diareea cronică la sugar și copilul mic. Teză de doctorat I.M.F., București, 1980, 21.
14. TRIER J. S., RUBIN C. E. — Electron microscopy of the Small Intestine : A review. Gastroent., 1965, 49, 574.
15. TRIER J. S. — The Small Intestine Anatomy, in : Gastrointestianl Disease ; Sleisinger M. H., Gordtran J. S., Saunders Co., 1973, 840.

Scanned with OKEN Scanner

2. DIGESTIA ȘI ABSORBȚIA INTESTINALĂ A PRINCIPIILOR NUTRITIVE

Georgeta Palicari

2.1. Funcția generală a digestiei și absorbției

Trecerea alimentelor prin tractul digestiv reprezintă o secvență de procese fizico-chimice de transformare a alimentelor ingerate în produși asimilabili. Din amestecul de substanțe, care sînt structuri macromoleculare complexe conținînd proteine, lipide, glucide, vitamine, săruri, apă, fibre celulozice și alte componente fără utilitate pentru organismul omenesc, digestia și absorbția separă și reține principiile esențiale, aduse la dimensiunea moleculară aptă asimilării.

De-a lungul tractului digestiv alimentele se deplasează și sînt transformate. Aceste două procese sînt atît de strîns împletite încît separarea lor este convențională, ca și separarea digestiei de absorbție.

2.2. Etapele digestiei și absorbției intestinale

Principala prelucrare hidrolitică a componentelor nutritive începe la pătrunderea în jejun, sub acțiunea produselor de secreție pancreatică, a bilei și a enzimelor intestinale.

Tranzitul prin intestinul subțire a chimului asigură transferul succesiv al produselor de digestie din zona proximală a jejunului spre cea distală a ileonului, odată cu punerea în contact intim a componentelor nutritive cu enzimele și factorii dispersanți din lumenul și din mucoasa intestinală *(fig. 7)*.

Principalul efort al digestiei și absorbției este suportat de primele două cincimi ale intestinului subțire — jejunul. De-a lungul acestuia sînt asimilați preferențial, mai întîi hidrații de carbon și acidul folic și mai apoi proteinele, vitaminele și lipidele.

În condiții normale ileonul este mai puțin activ în procesele de absorbție, constituind o rezervă funcțională pentru situațiile în care porțiunea jejunală devine ineficientă. Acest fel de organizare se traduce și prin particularitățile morfologice ale celor două zone intestinale, începînd cu diametrul, care scade la jumătate de la nivelul jejunului proximal pînă la cel al ileonului distal. În același sens scade mărimea și densitatea valvulelor conivente și a vilozităților intestinale.

Scanned with OKEN Scanner

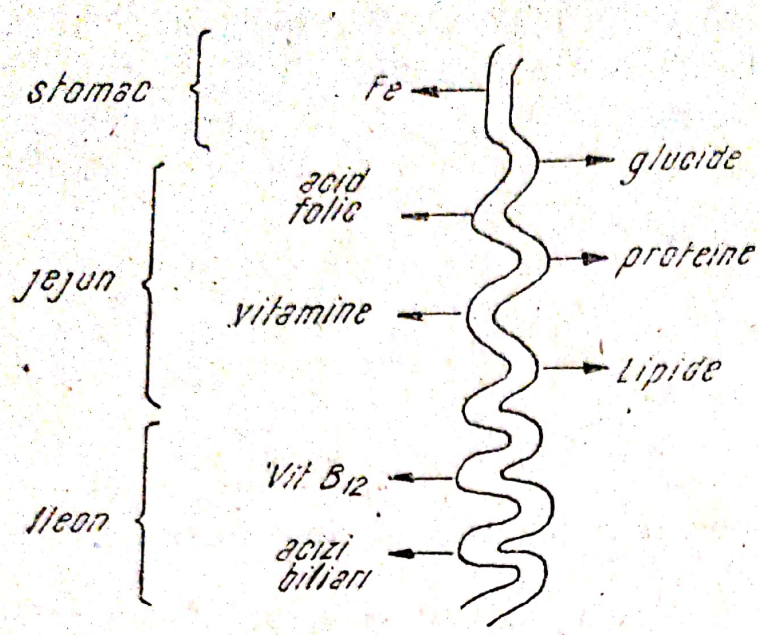


Fig. 7 — Principalele zone ale absorbției principiilor nutritive de-a lungul intestinului subțire

Digestia și absorbția intestinală sînt supuse unor evoluții ontogenetice, începînd cu faza prenatală, cu modificări semnificative în faza perinatală și continuată pînă la deplina maturare a organismului, care este condiționată și de factori de micro- și macromediu.

În concordanță cu necesitățile fiziologice, hidrolazele pancreatice și din mucoasa intestinală, excreția de acizi biliari, precum și întreg mecanismul specific de digestie și de absorbție, suferă transformări diferențiate, atît în funcție de schimbarea condițiilor biologice firești, cît și în urma unor agresiuni asupra organismului.

Din toate punctele de vedere, rolul hotărîtor în procesul digestiei și absorbției revine enterocitului.

Încă în faza de proliferare în criptele Lieberkühn, enterocitele par să fie implicate în activarea tripsinogenului pancreatic, prin secreția enteropeptidazei, care li se atribuie.

Ajunse în proximitatea zonei apicale a vilusului, enterocitele cu membrana în margine „în perie" își ating deplina lor maturitate secretorie și eficiența completă în procesul de digestie și absorbție. Aceste celule sînt active timp de cîteva cicluri de sinteză cu durată de 3—5 zile, descuamîndu-se apoi pentru a face loc celor care s-au maturat între timp.

Detritusurile enterocitelor descuamate reintră în ciclul digestiei și absorbției, odată cu ceilalți produși din lumenul intestinal.

Procesul este atît de eficient, încît la nivelul ileocecal practic întreg produsul de ingestie nutritiv a fost digerat, iar componentele nutritive au fost absorbite. Partea jejunală a intestinului subțire este responsabilă în proporție de peste 85—90% de acest rezultat.

Așa cum se vede și din tabelul 1, din faza de predigestie ajung în lumenul intestinal polipeptide, polizaharide, trigliceride și bineînțeles vitaminele, fibrele, apa și ionii, acestea din urmă nefiind supuse digestiei propriu-zise.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1

Principalele etape și sedii ale procesului de digestie și absorbție intestinală

Produși inițiali		Produși ai digestiei intestinale			Eflux în
		Intraluminale	enterocitare		
Ingerați	De predigestie		mucoasa	citoplasma	
Proteine	Polipeptide	Octo-decapeptide, Aminoacizi	tetra-dipeptide, Aminoacizi	aminoacizi tri- și di-peptide	sînge (vena portă)
Glucide	Polizaharide (dextrine)	Oligozaharide — dizaharide	Monozaharide	Monozaharide	
Lipide	Trigliceride	Micele cu B-monogliceride, acizi grași	Chilomicroni	trigliceride chilomicroni	limfă

În lumenul intestinal are loc degradarea hidrolitică a biopolimerilor nutritivi pînă la nivelul oligomerilor și, într-o mai mică măsură, la cel al monomerilor. Totodată beta monogliceridele și acizii grași sînt solubilizați în micelele de acizi biliari, formînd micele mixte. Aceste procese sînt condiționate de prezența enzimelor pancreatice și a secreției biliare. Pe măsură ce chimul avansează către capătul terminal al jejunului, conținutul în biopolimeri nutritivi nedegradați scade pînă la dispariție, crescînd proporția oligopolimerilor și, într-o măsură importantă a fibrelor celulozice.

În fazele legate de acțiunea nemijlocită a enterocitului are loc definitivarea procesului de digestie. În mucoasa în perie are loc hidroliza care permite transportul în citoplasmă a componentelor dispersate în faza anterioară, pentru ca în faza intracitoplasmatică să se definitiveze degradarea hidrolitică. Excepție fac transformările suferite de componentele chilomicronilor, resinteza trigliceridelor avînd loc în acest compartiment.

La capătul acestui lanț de transformări are loc transferul în sîngele din vena portă și în limfă a produșilor finali ai digestiei și absorbției intestinale.

Rezumînd, se poate considera procesul complex de digestie și absorbție intestinală ca fiind caracterizat de următoarele faze principale (M. Classen, W. Kurtz, 1984):

1. — o fază luminală, în care digestia are loc mai ales cu ajutorul enzimelor pancreatice ;

2. — o fază în marginea în perie, în cursul căreia componentele nutritive sînt degradate mai departe cu ajutorul unor enzime celulare și pregătite pentru absorbție ;

3. — o fază intracelulară, reprezentînd în parte o nouă degradare și în parte o resinteză ;

4. — o fază membranară bazală și bazo-laterală care servește atît la transportul componentelor nutritive în sîngele portal și în limfă, cît și la asigurarea energiei necesare transportului.

Scanned with OKEN Scanner

De precizat că nu toate proteinele trebuie digerate. Unele, de exemplu imunoglobulinele din laptele matern, sînt protejate de complecși liposolubili cu transportori specializați, traversînd membrana în perie și apoi membrana bazală a enterocitului.

Această specializare compartimentată a digestiei intestinale reprezintă un sistem optimizat. Fiecare componentă morfo-funcțională cooperează la transferul centrifug al tuturor substanțelor nutritive dinspre axul luminal spre epiteliul sanguin și limfatic în contact cu membrana bazală.

Trecerea dintr-un compartiment într-altul reprezintă un sistem de transport complex, în care participă o multitudine de factori fizici și chimici.

2.3. Mecanismele de transport

Înainte de a analiza mecanismele biochimice ale digestiei și absorbției, mecanismele de transport se pot prezenta într-un mod unitar.

În acest scop trebuie să se țină seama de sensurile de circulație ale principiilor nutritive, de-a lungul întregului proces al digestiei și absorbției, dar și de particularitățile structurale ale intestinului subțire.

În zona intraluminală există două tendințe de transport de-a lungul intestinului, ca și prin peretele intestinal. Prima propulsează chimul spre zona ileocecală și are un caracter hidrodinamic, iar curgerea este agitată și capătă un caracter din ce în ce mai regulat și lent pe măsură ce se apropie de peretele intestinal. În proximitatea membranei cu marginea în perie agitarea lichidului se atenuează pînă la formarea așa-numitului „strat apos neagitat". Acest strat este puternic legat de cel următor, de mucus, ale cărui mucopolizaharide formează un gel protector, cu multiple funcții în procesul de digestie și absorbție. Printre altele, acest gel reprezintă un filtru care împiedică apropierea unor componente de zona sensibilă a membranei citoplasmatice microvilare. Această zonă este principalul sediu al majorității enzimelor digestive, dar și al diferitelor fenomene de transport într-un sens și altul. Glicoproteinele membranare, ale căror ramificații conținînd zaharuri cu funcții acide formează sub mucoasă un alt strat — glicocalixul care controlează, prin sarcina electrică negativă, și transportul ionilor.

Pătrunderea moleculelor prin stratul apos neagitat, mucus și glicocalix are loc numai prin forțe moleculare, sub acțiunea gradienților electrochimici, iar în zona capilară dintre microvilozități se adaugă și efectele migrării electrocapilare.

În ansamblul ei, această zonă funcționează ca un filtru molecular, facilitînd sau îngreunînd trecere particulelor în funcție de mărimea, forma, sarcina și caracterul hidro- sau lipofil extern.

Membrana citoplasmatică, în zona dublului strat lipidic, cu specifica ei structură „în perie", reprezintă sediul celor mai diferențiate forme de transport.

Scanned with OKEN Scanner

Două clase de sisteme principale de transport își împart funcțiile în cadrul proceselor de transfer dintr-un compartiment într-altul al substanțelor, de o parte și alta a membranei celulare. Acestea sînt : sistemele de macrotransfer și sistemele de microtransfer.

2.3.1. Sistemele de macrotransfer

Aceste sisteme se referă la transferarea unei cantități mai mari, a unui întreg pachet, de molecule și ioni, prin includerea acestui pachet într-un ambalaj format de o structură membranară, constituind o veziculă sau o vacuolă.

Dacă starea de agregare a pachetului este solidă, particulată, procesul de macrotransfer se definește ca *fagocitoză* cînd conținutul veziculei este introdus în citoplasmă și de *exocitoză* cînd se produce expulzarea ei din celulă.

În cazul unui conținut lichid al veziculei (vacuolei) se folosește denumirea de *pinocitoză*.

În general, aceste procese au loc la baza microvililor, cu excepția zonei marginale, de contact intercelular, în care *joncțiunile etanșe* („tight junctions", „zonula occludens", „chitsubstanța") împiedică trecerea unor molecule mari și a unor agregate ale acestora.

Fiind determinate de formarea și translocarea prin membrană a unor structuri relativ ample, sistemele de macrotransfer evoluează în cadrul unor procese discontinue.

Tot în categoria sistemelor de macrotransfer, cu caracter discontinuu, pot fi incluse și cele care *„internalizează"* sau *„externalizează"* macromoleculele intacte, prin așa-numitul proces de *citopempsis*.

2.3.2. Sistemele de microtransfer

Transferul moleculelor rezultate în urma digestiei, al vitaminelor, al apei și electroliților, între zona apicală a microvililor enterocitari și lumenul capilarelor sanguine și limfatice, are loc în mod normal în condiții izoosmotice, potențialul electric luminal fiind negativ în raport cu cel sanguin, iar concentrațiile moleculelor dintr-un compartiment și altul fiind diferite.

În condițiile existenței unui gradient de concentrație pentru molecule neutre, sau a unui gradient electrochimic pentru ioni, transportul poate avea loc în concordanță cu acest gradient, adică de la valoarea mai mare spre cea mai mică, sau împotriva acestui gradient. În primul caz transportul tinde să scadă gradientul electrochimic, iar în cel de al doilea tinde să-l crească. Cum acest din urmă caz nu poate avea loc spontan, trebuie să intervină un sistem cuplat, compensator al energiei cheltuite pentru creșterea gradientului.

În general, majoritatea autorilor împart transportul prin membrana cu marginea în perie a intestinului în : *transport pasiv* și *transport activ*, după cum deplasarea se face fără, sau, respectiv, cu aport de energie metabolică.

Scanned with OKEN Scanner

Modul cel mai simplu de manifestare a transportului pasiv îl reprezintă difuzia. Dar între zona luminală și cea bazală, de o parte și de alta a stratului de enterocite, difuzia nu poate avea loc decît *prin* membranele enterocitului sau pe *lîngă* acestea — la contactul dintre celule — adică *paracelular*. Dar ambele căi de difuzie implică bariere de permeabilitate de înaltă selectivitate.

Ținînd seama de faptul că în decurs de 24 de ore trec prin epiteliul intestinului subțire, într-un sens și într-altul, volume importante de soluții, în timp ce secreția netă rezultată este de numai 1—1,8% față de acestea, rezultă că mecanismele de transport joacă un rol decisiv.

Barierele naturale în calea difuziei libere a moleculelor la nivelul celulelor intestinale sub acțiunea forțelor hidrostatice, electroosmotice și electrochimice (P. Groza, 1984), pînă la membrana citoplasmatică propriu-zisă, corespunzătoare dublului strat lipidic, sînt, dinspre lumen, către membrana bazală următoarele (E. Lebenthal, 1985) :

— stratul neagitat de apă, pasiv și permeabil pentru majoritatea moleculelor hidrosolubile ;

— stratul de mucopolizaharide — mucusul — care este un protector al mucoasei față de acțiunea degradantă prin variații de pH sau prin acțiunea sărurilor biliare, a proteazelor, a peptidazelor și lipazelor din chimul intestinal (G. D. Forster, J. F. Forster, 1981), și mai ales un ecran față de acțiunea enzimelor glicolitice asupra glicoproteinelor din stratul următor ;

— glicocalixul care reprezintă o pîslă formată din filamentele glucidice ale glicoproteinelor încărcate electronegativ, capabile să fixeze hidrolazele intraluminale încărcate pozitiv, și este totodată strîns legat de enzimele glicoproteinice ale enterocitului (sucraza, maltaza, aminopeptidaza, lactaza, trehalaza, fosfataza alcalină). Glicocalixul este zona esențială de digestie la nivelul marginii în perie. Glicocalixul funcționează ca un filtru molecular, prin care pot difuza numai molecule sau complecși moleculari hidrofili, viteza de difuzie fiind determinată de mărimea, forma, caracterul polar și gradul de solvatare* al acestora. Cu cît moleculele sînt mai mari cu atît vor putea ajunge mai greu la dublul strat lipidic și la proteinele din structura acestuia.

Transportul pasiv paracelular are loc în zona îngustă de contact dintre celule, imediat sub nivelul microvilozităților marginale care separă zona luminală de cea bazo-laterală. Cunoscută sub denumirea de *„zonă etanșă“* („tight junction“, „zonula occludens“) prezintă o structură de ecluză multiplă (D. W. Fawcett, 1981), asigurînd transportul paracelular al unor molecule hidrofile, ioni și apă (S. G. Schultz, 1979), dar fiind impermeabile pentru macromolecule (Farquhar M. G., G. E. Palade, 1963). Pe lîngă funcția de ecluză a moleculelor mici și de sudură a celulelor învecinate, joncțiunile etanșe („tight junctions“) reprezintă barierele pentru difuzia laterală a macromoleculelor membranare între zona microvilară și cea bazo-laterală (B. Alberts și colab., 1983).

Difuzia prin membrana microvilară este mai complexă, fiind diferențiată după cum se face traversînd dublul strat lipidic sau prin inter-

---

* Gradul de solvatare reprezintă numărul de molecule de apă legate de o moleculă sau un ion.

Scanned with OKEN Scanner

mediul unor pori, numiți și *„proteine canal"* (B. Alberts și colab., 1983). În primul caz caracterul nepolar al moleculei difuzante, în cel de al doilea caz, dimpotrivă, caracterul polar și hidrofil este favorizant. Datorită interacțiunii dintre unele molecule care difuzează dintr-un compartiment într-altul poate avea loc și antrenarea moleculei mai lente, de exemplu în cazul antrenării de către moleculele de solvent a celor pe care le solvatează („solvent drag").

O situație specială o prezintă acizii slabi, a căror disociere depinde mult de pH. Dacă există de o parte și de alta a membranei un gradient de pH, în compartimentul cu concentrație de ioni de hidrogen mai mică disocierea acidului slab poate fi practic anulată. Moleculele neutre rezultate difuzează ușor prin membrană și, în condițiile unui pH mai ridicat, de exemplu cel apropiat de valoarea neutră, pun în libertate prin disociere ionii negativi. Sarcina negativă a membranei se opune difuziei înapoi a acestor ioni, permițînd concentrarea lor în compartimentul respectiv.

Pe lîngă difuzia moleculară, atît în cazul transportului pasiv, dar în mod obligatoriu în cazul transportului activ se ia în discuție un sistem de transport care implică un „cărăuș" sau „vector" („carrier"). Acesta este reprezentat de o lipoproteină membranară, care formează un complex — „vector uniport" — cu o moleculă de transportat sau cu un ion. De asemenea, proteinele vector pot transporta două specii simultan, prin așanumitul *„co-transport"*. Acesta poate fi de același sens pentru ambele specii, situație denumită *„simport"*, sau de sens opus — *„antiport"* (B. Alberts și colab., 1983). De exemplu, co-transportul glucozei sau al unor aminoacizi se face cu ajutorul unui vector simport, pentru ionul de sodiu, în timp ce co-transportul ionilor de sodiu și de potasiu prin membrana bazală și bazo-laterală se face cu ajutorul unui vector antiport, care asigură schimbul dintre cei doi ioni.

Transportul dinspre lumenul intestinal spre capilarele sanguine și limfatice din zona bazală a enterocitului, este uneori condiționat de un cuplaj de vectori.

Vectorii pot difuza și paralel cu dublul strat lipidic, contribuind astfel la migrarea complexului din zona apicală a microvililor spre baza lor și la transferul moleculelor transportate către citoplasmă. Bariera formată de joncțiunile etanșe împiedică însă difuzia proteinelor vector din cele două porțiuni, cea apicală și cea bazală (și latero-bazală), dintr-un compartiment membranar într-altul, asigurînd unicitatea de funcționare a transportului, respectiv, păstrînd funcția pompelor nealterată.

În concordanță și cu figura 8 a și b, se disting următoarele sisteme de transport :

A — Difuzia în concordanță cu gradientul electrochimic (pasiv) :

a) — independentă de un sistem vector ;

b) — difuzie facilitată de un sistem vector (transport uniport) ;

B — Transport energodependent, împotriva gradientului electrochimic (activ) prin :

a) — vector uniport ;

b) — co-transport (simport sau antiport) ;

c) — cuplaj de vectori din zonele membranei separate prin joncțiunile etanșe.

Scanned with OKEN Scanner

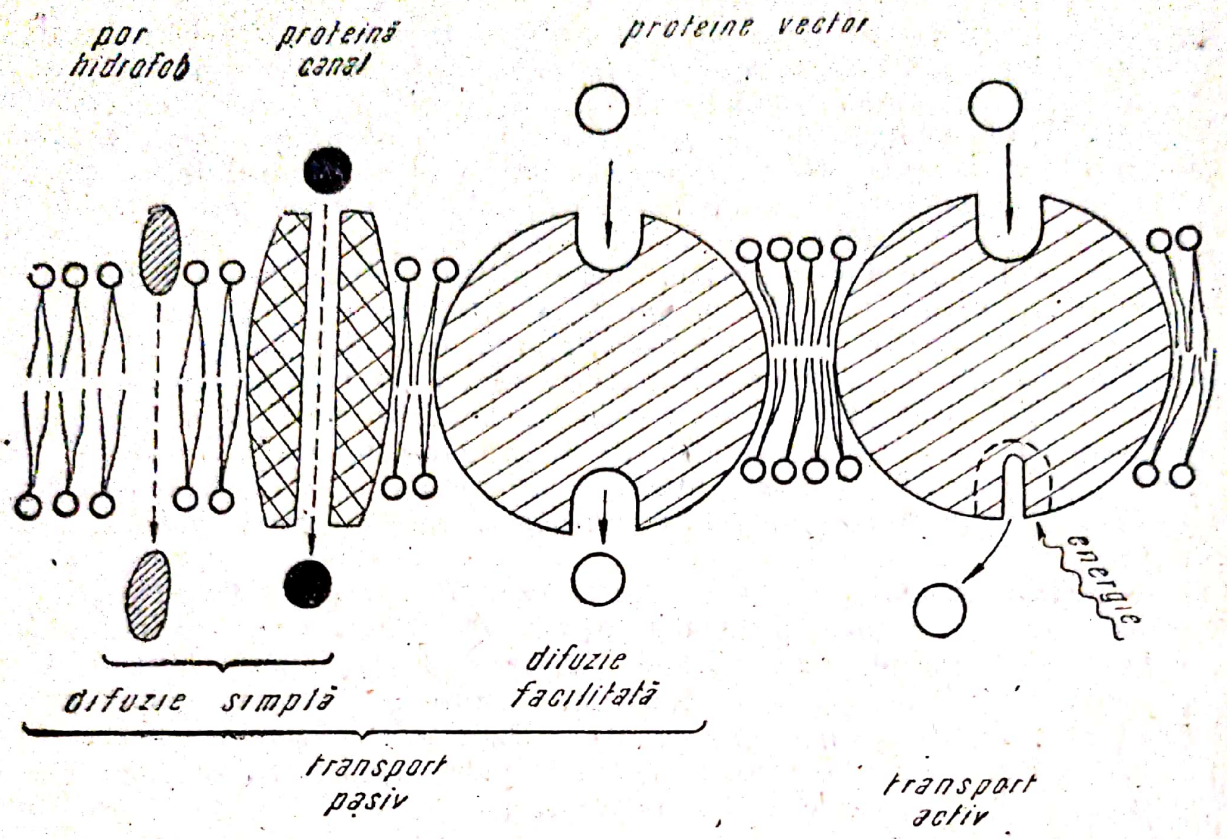


Fig. 8 a — Clasificarea sistemelor de microtransfer implicate în absorbția intestinală la nivelul membranei enterocitare

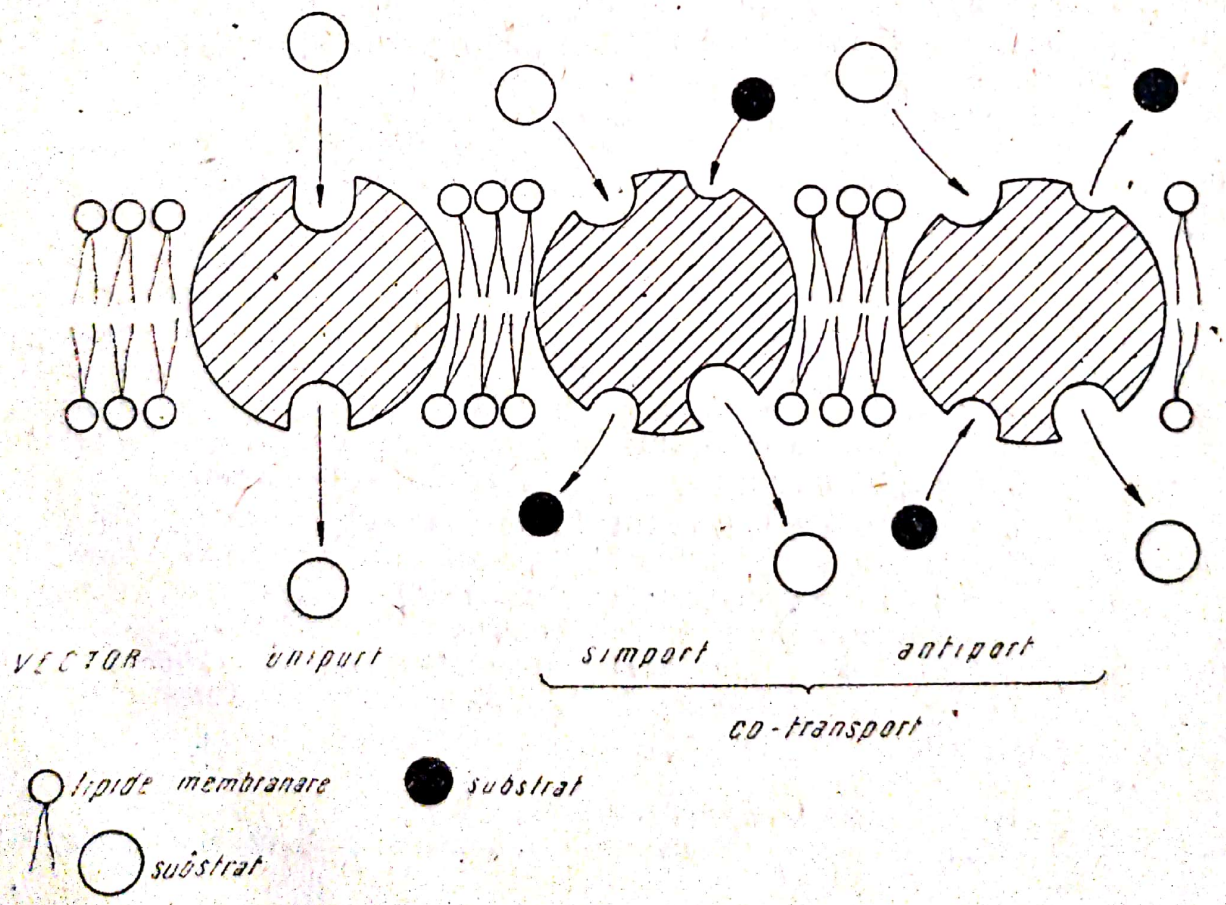


Fig. 8. b — Clasificarea vectorilor după numărul și sensul substratelor transportate dintr-o parte într-alta a membranei enterocitare

Deosebirea fundamentală între difuzia independentă de vector și transportul mediat de un vector, indiferent că este pasiv sau activ, constă în faptul că lipoproteina care constituie sistemul vector are o specificitate de substrat, determinată de existența unui anumit număr de *situs*-uri de legare a moleculelor transportate.

Datorită faptului că numărul total al *situs*-urilor de legare este proporțional cu numărul vectorilor specializați din membrana luminală a enterocitului și deci limitat, în măsura în care concentrația substratului este mai mare, rămîn mai puține *situs*-uri libere. Din această cauză, la creșterea concentrației de substrat scade viteza procesului de formare a complexului substrat-vector.

Deasupra concentrației de saturare (prag sau palier de saturare), viteza acestui proces devine nulă. În același mod se explică și competitivitatea unor substrate cu structură chimică apropiată față de vector, ceea ce conduce la o inhibiție reciprocă.

Pe de altă parte, vectorul difuziei facilitate prezintă o afinitate egală față de substrat de ambele părți ale membranei, ceea ce conservă caracterul aparent pasiv al transportului. Se modifică numai concentrațiile locale la nivelul vectorului și transportul este realizat datorită structurii complexului lipoproteinei vector cu substratul. Acest complex este în continuare hidrofob, ceea ce permite migrarea de la polul apical al microvililor la baza lor și traversarea dublului strat lipidic.

Ajuns în zona cu concentrația mai mică, de exemplu pe fața citoplasmatică a membranei, substratul este eliberat de vector, difuzînd liber în citoplasmă.

În cazul transportului activ, în special al co-transportului, simetria afinității *situs*-urilor de fixare este perturbată ; de partea cu concentrația mai mare a substratului, afinitatea este mult mai mică decît de partea cu concentrația mică. În acest fel vectorul se poate satura în zona mai puțin concentrată în substrat, transferînd apoi în cealaltă zonă moleculele adsorbite. Pentru realizarea acestei asimetrii este nevoie de un *aport energetic metabolic.*

Participarea ionului de sodiu la co-transportul altor molecule, un zahar, aminoacid sau acid biliar, se face datorită existenței unor *situs*-uri distincte pentru substratul transportat și cel co-transportat. Cercetările stoichiometrice (G. A. Kimmich, J. Randler, 1980) au condus la atribuirea a cîte două *situs*-uri pentru ionul de sodiu la unul de substrat co-transportat simport. Afinitatea substratului fiind dependentă de gradul de saturare a ionului de sodiu (R. K. Crane, 1977), numai după saturarea *situs*-urilor pentru ioni se poate realiza și complexul ternar cu substratul specific. Pentru ca la pătrunderea complexului vector-substrat-ion în zona în care trebuie eliberat substratul acest proces să poată avea loc, este necesar ca în compartiment să existe o concentrație mică a ionului de sodiu. Prin disocierea ionului din complex are loc pierderea afinității acestuia pentru substrat, respectiv eliberarea lui. Pentru menținerea scăzută a concentrației ionului de sodiu în compartimentul în care a fost adus substratul, împotriva gradientului respectiv de concentrație, sistemul vector este cuplat cu pompa de sodiu din membrana bazală a enterocitului. Pompa de sodiu este un vector cu funcție de ATP-ază și, cu ajutorul ATP-ului din compartimentul în care s-au acumulat ionii de sodiu, are

Scanned with OKEN Scanner

loc expulzarea acestora în mediul extracelular și introducerea ionului de potasiu în celulă prin sistemul de transport antiport. Substratul specific fiind în concentrație mai ridicată în citoplasmă decît în afara membranei bazale și bazo-laterale este transportat prin difuzie facilitată de un vector uniport, ajungînd în lumenul capilarelor sanguine.

Pentru menținerea funcționalității absorbției intestinale, pe lîngă repartiția normală a hidrolazelor care asigură digestia luminală și cea membranară, concentrate la suprafața microvililor, este necesară structura integră a tuturor zonelor care asigură fluxurile de componente nutritive, de apă și de electroliți, adică întreg complexul de vectori. În patologia digestiei și absorbției este de aceea importantă cunoașterea mecanismelor biochimice și de transport.

2.4. Digestia și absorbția proteinelor

2.4.1. Proteoliza

Procesul de degradare hidrolitică a proteinelor alimentare începe sub acțiunea pepsinei gastrice. Digestia lor propriu-zisă are loc la nivelul intestinului. Proteazele pancreatice — tripsina, chimotripsina și pancreato-peptidaza E (elastaza) ajung să acționeze abia în jejun asupra proteinelor alimentare. De altfel, ele sînt activate succesiv abia după ce enterochinaza transformă tripsinogenul în tripsină, iar aceasta, la rîndul său, activează precursorii chimotripsinei și elastazei, eliberînd *situs*-urile enzimatice active anterior protejate. Enterochinaza pare a fi singura enzimă secretată de enterocitele în faza lor proliferativă, din criptele Lieberkühn, reglînd indirect funcția hidrolitică a enzimelor pancreatice. Descoperită și localizată, ca glicoproteină cu un conținut de 37% de hidrocarbonate, deși în cantitate redusă (A. Dahlquist, 1970), enterochinaza reprezintă una din cele mai importante peptidaze ale marginii în perie.

Prin modul lor de atac, enzimele proteolitice se împart în două clase : endopeptidazele și exopeptidazele.

Endopeptidazele hidrolizează legăturile peptidice interioare, avînd locuri specifice de atac, determinate de anumite perechi de aminoacizi, ca de exemplu în cazul pepsinei (A. L. Lehninger, 1982), sau de unul din aminoacizii peptidilici, de exemplu trispina și chimotripsina.

Exopeptidazele hidrolizează o legătură peptidică terminală. Cum orice lanț polipeptidic are una din grupele terminale reprezentată de gruparea acidă COO^- și cealaltă de gruparea aminică NH_2, exopeptidazele se împart, după capătul la care acționează, în carboxi-peptidaze și amino-peptidaze. După cum arată și denumirile, prima este specifică capătului cu grupa terminală carboxil, iar cea de a doua se referă la capătul terminal care este grupa NH_2. Excepție face prolina, care, în această situație, nu este scindată de aminopeptidaze (A. L. Lehninger, 1982).

Digestia intraluminală are loc în două etape de proteoliză :

— endopeptidazică, sub acțiunea tripsinei, α-chimotripsinei și elastazei ;

— exopeptidazică, sub acțiunea carboxipeptidazelor.

Scanned with OKEN Scanner

Tripsina pune în libertate polipeptide cu aminoacid carboxiterminal bazic, care devin substratul carboxipeptidazei B.

Chimotripsina scindează lanțuri polipeptidice cu aminoacidul carboxiterminal aromatic, elastaza eliberînd lanțuri polipeptidice cu restul aminoacid carboxiterminal alifatic, care, la rîndul lor, sînt supuse acțiunii carboxipeptidazei A.

Rezultă un amestec de deca-, nona- și octapeptide, aminoacizi bazici din hidroliza cu carboxipeptidaza B și aminoacizi aromatici și alifatici (neutri), ca urmare a proteolizei cu carboxipeptidaza A. Oligopeptide cu catenă mai scurtă se găsesc numai într-o măsură mai mică.

Digestia la nivelul marginii în perie a mucoasei intestinale se face sub acțiunea aminooligopeptidazelor, care îmbogățesc în tri- și di-peptide, ca și în aminoacizi, chimul intestinal. O mică parte din oligopeptidele scurte, cu mai puțin de patru resturi aminoacil, sînt supuse într-o măsură redusă — încă din zona marginii în perie — la acțiunea aminotripeptidazei (10%) și a dipeptidazelor (8%) (Cecil, 1985).

Hidroliza majoră pînă la aminoacizi liberi are loc în faza de digestie citoplasmatică, în care activitatea aminotripeptidazică este de 40%, iar aceea a dipeptidazelor de 90% (tabel 2).

Tabelul 2

Enzimele proteolitice ale digestiei
(după A. Cantarow, B. Schepartz, 1968; S. Auricchio, 1981)

Proveniența	Enzima	Structura substratului
		I. ENDOPEPTIDAZE
Mucoasa gastrică	— pepsina	...— glutamil-/-tirozil-...
		...— glutamil-/-fenilalanil-...
		...— cisteinil-/-tirozil —...
		...— tirozil-/-cisteinil —...
	— renina (labferment)	cazeina
Pancreas	— tripsina	...— arginil-/-...; ...-lizil-/-.
	— chimotripsina	...— tirozil-/-...
	— chimotripsina B	...— fenilalanil-/-...
		...— triptofanil-/-...
		...— metionil-/-...
	— elastază (pancreatopeptidaza E)	legături peptidice adiacente unor aminoacizi neutri
		II. EXOPEPTIDAZE
	— carboxipeptidaza A	.../— NH—CHR—COOH (fenilalanină, tirozină, triptofan, leucină)
	— caboxipeptidaza B	.../— aminoacid bazic
Mucoasa intestinală	— leucinaminopeptidaza	NH_2—CHR—CO-/-leucină-...
	— glicilavalindipeptidaza	glicil-/-valina
	— glicilleucindipeptidaza	glicil-/-leucina
	— glicilglicindipeptidaza	glicil-/-glicina
	— glutamilprolindipeptidaza	glutamil-/-prolina
	— iminodipeptidaza	prolil-/-glicina
	— imidopeptidaza	glicil-/-prolina
	— alanilglutamatdipeptidaza	alanil-/-acid glutamic
	— alanilglicildipeptidaza	alanil-/-glicina
	— alanilprolindipeptidaza	alanil-/-prolina
	— aminotripeptidaza	NH_2—CHR—CO—/—NH—CHR'—CO—/NH—CHR''—COOH

Scanned with OKEN Scanner

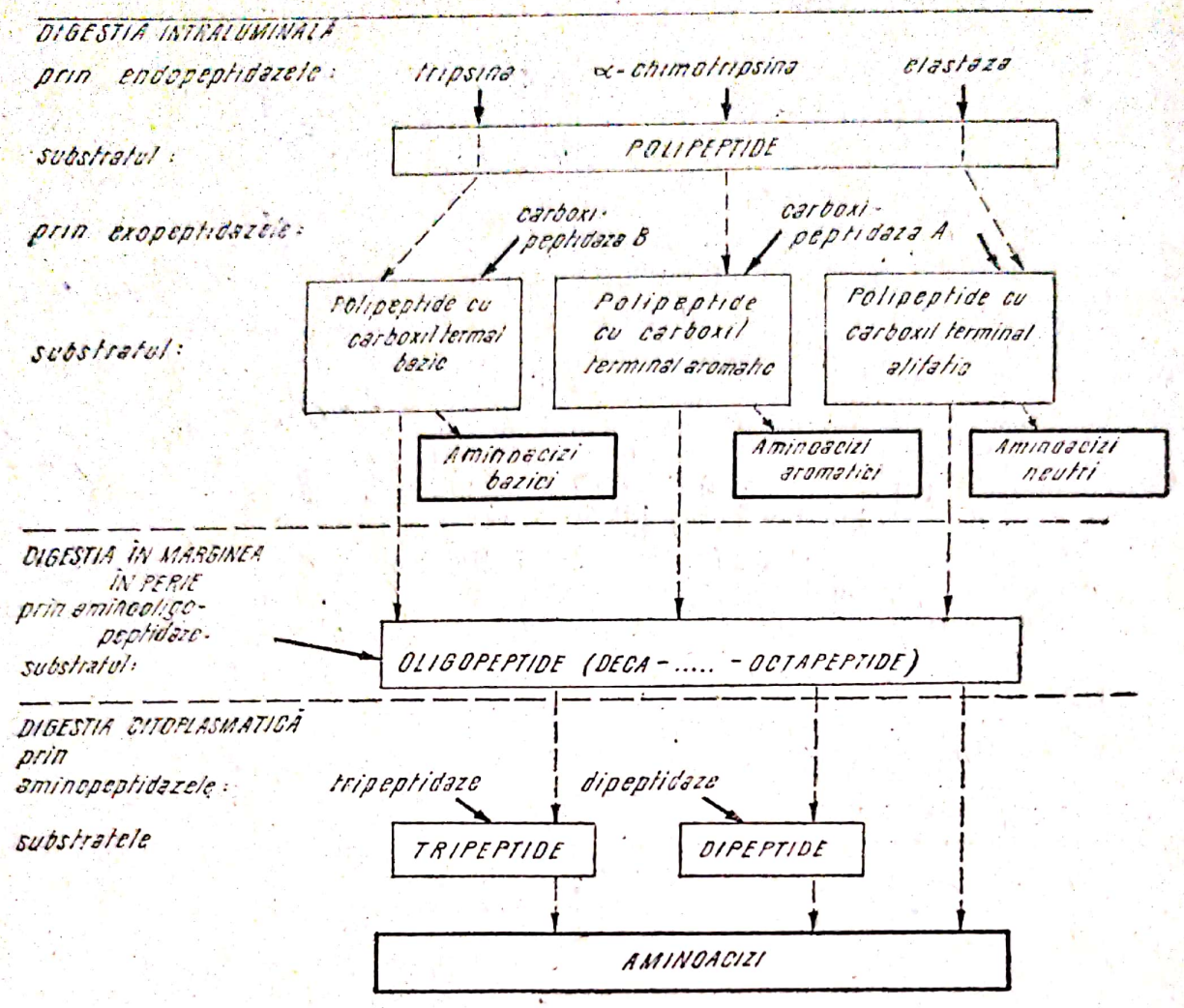


Fig. 9 — Principalele mecanisme ale digestiei proteinelor și zonele de acțiune proteolitică specifică în intestinul subțire

Precum se vede, digestia proteinelor este un proces complex, care începe sub acțiunea secreției gastrice a pepsinei și se încheie în citoplasma enterocitului. Rolul, în special al oligopeptidazelor (T. J. Peters și colab., 1970), localizate în zona glicocalixului marginii în perie (S. P. Colowick, N. D. Kaplan — A. Eichholz, R. K. Crane, 1980) din care pot fi izolate, este deosebit de important (fig. 9).

Spre deosebire de predigestia minoră preintestinală, digestia intestinală se face în condițiile deplasării chimului de la capătul proximal la cel distal al jejunului și totodată și ale transportului radial, dinspre lumen spre enterocit și de la polul apical al acestuia spre cel bazal, în care intervine în mod esențial absorbția.

2.4.2. Absorbția

Dintre toate produsele rezultate în urma proteolizei precitoplasmatice, di- și tripeptidele reprezintă produșii cei mai importanți în mecanismul asimilării intestinale, alături, bineînțeles de aminoacizi.

Încorporarea acestor produși finali în marginea în perie se face prin transport activ cu ajutorul unor vectori cu specificitate de grup. Sînt transportați în mod preferențial compușii cu catene laterale lungi, avînd L-stereoizomeri la ambele capete. Se asigură astfel transportul în citoplasmă prin membrana apicală cu microvili și apoi transferul prin membrana bazală și bazo-laterală în spațiul extracelular și intercelular în special a produșilor de hidroliză cu împiedicare sterică* mare, pentru care sînt impermeabili porii hidrofili, cu un diametru de 4 Å.

Vectorul de transport al dipeptidelor pare să aibă un spectru larg de legare, dipeptidele neutre, bazice sau acide fiind transportate în aceeași măsură.

Deși nu poate fi exclus transportul independent de ionii de sodiu (D. M. Matthews, 1975), co-transportul simport cu cîte doi ioni de sodiu pentru un aminoacid sau dipeptid (M. W. Smith, F. V. Sepulveda, 1979) prin membrana apicală, cuplat cu pompa de sodiu de co-transport antiport de sodiu și potasiu, acționată de hidroliza compusului macroergic ATP la membrana bazo-laterală sau bazală, reprezintă actualmente mecanismul cel mai acceptat.

Spre deosebire de transportul activ al produselor de proteoliză în enterocit, eliberarea lor spre endoteliul capilarelor se face cu ajutorul unor vectori de difuzie facilitată.

Așa cum se poate urmări și din fig. 8 b transportul dinspre lumenul intestinal spre endoteliul capilar prin enterocit reprezintă un caz tipic de co-transport activ cuplat cu o pompă antiport și un vector uniport de difuzie facilitată.

Pentru transportul aminoacizilor au fost descriși pînă în prezent (M. Classen, W. Kurtz, 1984) patru tipuri de vectori, în funcție de următoarele particularități structurale ale acestora :

— 1′ iminoacizi și aminoacizi cu grupe aminice în pozițiile β și γ ;
— 2′ aminoacizi bazici ;
— 3′ aminoacizi acizi ;
— 4′ aminoacizi neutri α — aminocarbonici.

Pentru ultima categorie de aminoacizi (4′) se presupune existența a doi factori diferiți.

Caracteristica structurală indispensabilă fixării de *situs*-ul specific al vectorului este dată de coexistența unei grupe carbonil libere și cel puțin și a unei grupări amino sau imino încărcată pozitiv.

Viteza transportului activ al aminoacizilor crește puternic de la grupa 1′ spre 4′, (D. W. Watson, W. A. Sodeman, 1978) dar s-a putut pune în evidență și interdependența unor transporturi active între aminoacizi și aceștia cu alte molecule, reprezentate prin două tipuri principale :

a) Stimularea de către aminoacizii neutri a transportului intestinal al aminoacizilor bazici ;

b) Inhibarea reciprocă a transportului activ al aminoacizilor și al unor zaharuri.

În cadrul primului tip de interacțiuni există dovezi că alanina, leucina, metionina și fenilalanina pot accelera transportul intestinal al argi-

* Împiedicarea sterică — particularizarea conformațională a unei molecule prin care se limitează posibilitatea de legare sau de interacțiune.

ninei, lizinei și ornitinei. Se atribuie aminoacizilor neutri localizați intracelular capacitatea de stimulare a intrării cît și a ieșirii acestor aminoacizi bazici prin membrana bazolaterală.

Inhibiția reciprocă a transportului activ al aminoacizilor și a zaharurilor poate fi atribuită mai multor factori comuni. Astfel, necesitatea participării în ambele sisteme de vectori a ionului de sodiu, atît în co-transportul simport cît și în cuplajul cu vectorul antiport al pompei de sodiu, folosind o aceeași rezervă intracitoplasmatică de ioni de sodiu, ar putea fi una din cauze (G. B. Munck, 1980). Dar nu pot fi excluse și alte mecanisme, ca de exemplu depolarizarea diferenței de potențial a membranei luminale, sau epuizarea rezervei de ATP celular — mai puțin probabilă — ori prin efecte alosterice cu efecte reciproc negative asupra afinității *situs*-urilor specifice ale vectorului.

Este de precizat că în transportul aminoacizilor mai pot interveni și procese metabolice. Astfel, la concentrații ridicate de acid glutamic și de asparagină în lumen absorbția acestor aminoacizi se face ca atare. La concentrații scăzute însă, în vederea amplificării vitezei de transport, are mai întîi loc în peretele intestinal o transaminare, cu formare de alanină. Aceasta din urmă este rapid transportată și devine substratul metabolic pentru resintetizarea aminoacizilor celulari.

O similitudine a transportului aminoacizilor prin mucoasa intestinală și prin celula tubulară renală, cel puțin în cazul argininei, lizinei, ornitinei și cistinei, sugerează existența posibilă a unui mecanism comun.

2.4.3. Dezvoltarea funcțiilor de digestie și absorbție a proteinelor

Dacă pepsina poate fi pusă în evidență în intestinul embrionului în a 16-a săptămînă de viață, nu este cunoscută încă funcția acesteia în absorbția fetală a proteinelor.

Nu este încă lămurită identitatea diferită la nou-născut și sugar a labfermentului (reninei) în raport cu pepsina. Se consideră că este o pepsină care se maturează în jurul vîrstei de 3 ani.

Din punct de vedere ontogenetic, dezvoltarea funcției entero-chinazice este esențială, ținînd seama că prin ea are loc activitatea tripsinogenului prin scindarea hexapeptidului terminal, cu formarea tripsinei. Rolul acestei enzime în activarea celorlalte endo- și expopeptidaze a fost arătat mai înainte.

Acest lucru este evidențiat și de faptul că, deși tripsinogenul și chimotripsinogenul sînt secretate de pancreas încă din a 16-a săptămînă a vieții gestaționale (J. Lieberman, 1966), prezența tripsinei în meconiu a putut fi pusă în evidență abia la apariția secreției enterochinazei, în a 26-a săptămînă a vieții fetale (I. Antonowicz, E. Lebenthal, 1977).

Această maturare precoce a funcției secretorii pancreatice și intestinale explică și capacitatea sugarului prematur de a se adapta rapid la alimentația orală cu proteine din lapte.

Proteinele îngurgitate de embrionul uman odată cu lichidul amniotic, precum și unele proteine serice de origine fetală, sînt supuse digestiei în lumenul intestinal atît sub acțiunea enzimelor pancreatice cît și a celor din mucoasa intestinală.

Scanned with OKEN Scanner

Funcția pancreatică de digestie a proteinelor este complet maturată la naștere și este adaptată, prin secreția de tripsină și chimotripsină (G. Zoppi și colab., 1973) la cantitatea de proteine din alimentația sugarului.

În primul an de viață se observă o creștere a capacității de secreție a proteazelor pancreatice, deși într-o măsură mai mică decît cea a amilazelor (B. Hadorn, 1981).

Maturarea secreției de elastază are loc, în schimb, abia după a 15-a lună de viață, după cum par să indice datele obținute de Borulf (B Hadorn, 1981).

Cum laptele constituie alimentul esențial al sugarului, hidroliza cazeinei a stat în centrul atenției multor investigatori. A rezultat astfel că sucul duodenal prezintă aceeași capacitate proteolitică față de cazeină în perioada timpurie a vieții sugarului cu cea corespunzătoare adultului. Astfel, între 3 luni și 13 ani capacitatea de digestie intestinală a cazeinei este în medie aceeași, de 24 g cazeină/kg/zi. Faptul că ea este totuși de 1,6 ori mai mică decît la adult se explică prin volumul relativ mai mic al fluidului intestinal și prin valoarea activității proteolitice a enzimelor intestinale.

În ceea ce privește procesul absorbției, încă din a treia lună a vîrstei gestaționale a putut fi pus în evidență transportul activ al L-alaninei (R. J. Levin și colab., 1968). În perioada de nou-născut, unele proteine, fracțiuni antigenice, pot traversa pasiv bariera intestinală datorită imaturității morfofuncționale (W. A. Walker, 1976). Fenomenul stă la baza dezvoltării alergiilor alimentare.

Deoarece activitățile dipeptidazice ale intestinului (vezi tabelul 2) sînt deplin maturate începînd din a 11-a pînă la a 14-a săptămînă a vieții intrauterine (S. Auricchio, 1981), este de presupus că și transportul activ prin membrana apicală a enterocitului a dipeptidelor este funcțional la această vîrstă.

Activitatea tripeptidazelor intestinale asupra glicil-glicilglicinei (folosit ca substrat) a fost pusă în evidență începînd din a 9-a sau a 10-a săptămînă de vîrstă gestațională, crescînd spre un palier nu cu mult mai înalt pînă la cea de a 15-a săptămînă. Se confirmă astfel corelarea timpurie a digestiei membranare cu transportul în citoplasmă și digestia de către enzimele solubile în citosol a di- și tripeptidelor, încă din perioada prenatală timpurie.

Datorită nediferențierii epiteliului digestiv în aceste etape timpurii, nu există o diferențiere a activității peptidazice între capetele intestinului subțire, activitatea fiind (statistic nesemnificativ) chiar mai mare în porțiunea ileonului decît în cea jejunală.

De asemenea, unele peptidaze din citosol par să aibă un rol în digestie, pînă la 3—4 luni de viață (G. Waith și colab., 1982). Colonul prezintă de asemenea o structură cu vilozități și activitate proteolitică, dar care dispare rapid o dată cu dezvoltarea embrionului și maturarea digestivă a intestinului subțire.

Localizarea peptidazelor din marginea în perie pare a fi aceeași cu cea a adultului începînd din a 13-a săptămînă a vieții embrionului uman (S. Auricchio, 1981).

Scanned with OKEN Scanner

În măsura în care nu se poate exclude o diferență structurală între enzimele marginii în perie — de exemplu a oligoaminopetidazelor — ale adultului și ale embrionului (Y. Takesue, Y. Nishi, 1978), și procesele de transport și absorbția pot diferi la aceste două etape ale vieții.

Deși activitatea aminopeptidazei A pare să fie mai mică la nou-născuții prematuri, nu există încă suficiente date pentru a evalua în ce măsură aceasta influențează digestia și absorbția proteinelor în prima perioadă de viață a prematurului.

În concluzie, se poate considera că funcțiile de digestie și absorbție a proteinelor sînt de timpuriu maturate, putînd face față ușor trecerii de la viața intrauterină la cea dependentă de alimentația orală cu lapte a copilului nou-născut (A. Rubin, 1983).

Digestia și, în special, coeficientul de absorbție al proteinelor depind de compoziția acestora în aminoacizi, precum și de structura peptidelor care ajung în mucoasa intestinală.

Mai sînt însă necesare studii care să stabilească modul de absorbție a proteinelor vegetale la sugar, în special a celor din diferitele formule de lapte, a hidrolizatelor de proteină etc. (E. Lebenthal, 1985).

2.5. Digestia și absorbția hidraților de carbon

2.5.1. Degradarea enzimatică

Hidrații de carbon din alimentele ingerate sînt constituiți din două categorii de substanțe : glucide și fibre alimentare.

Glucidele reprezintă hidrații de carbon asimilabili și cuprind :

a) polizaharide — 50—60% (amiloză, amilopectină, dextrine, glicogen) ;

b) dizaharide — 30% (zaharoză, lactoză, trehaloză) ;

c) monozaharide — 10—20%, sub formă de hexoze (glucoză, fructoză) și de pentoze (riboza, ribuloza, xiloza).

Fibrele alimentare sînt reprezentate de celuloză și hemiceluloze, importante în procesul de evacuare a alimentelor și în reglarea peristalticii intestinale (tabelul 3).

Tabelul 3

Hidrații de carbon alimentari

1. GLUCIDE :	— polizaharide	— vegetale	— amiloza
			— amilopectina
			— dextrine
		— animale	— glicogen
	— dizaharide	— vegetale	— zaharoza
			— trahaloza
			— celobioza
		— animale	— lactoza
	— monozaharide	— hexoze	— glucoza
			— fructoza
		— pentoze	— riboza
			— ribuloza
			— xiloza
2. FIBRE :	— celuloza		
	— hemiceluloze		

Scanned with OKEN Scanner

Monozaharidele sînt direct asimilabile începînd încă de la nivelul stomacului ; ele reprezintă o mică fracțiune din hidrații de carbon alimentari.

Cele mai importante sînt polizaharidele. Acestea reprezintă poliglucozani compuși din unități structurale de D-glucoză. După felul de încatenare a resturilor de glucoză, se deosebesc două tipuri de poliglucozani :

— liniari, care conțin numai legături α-1,4 glicozidice, ca, de exemplu, amiloza din amidon ;

— ramificați, care, pe lîngă segmentele liniare de legături α-1,4 glicozidice, conțin din loc în loc cîte o ramificație printr-o legătură α-1,6 glicozidică, urmată de un nou lanț liniar cu noi ramificări. Amilopectina din amidon, dextrinele și glicogenul au o astfel de structură, diferind numai prin lungimea segmentelor liniare, respectiv prin gradul de ramificare.

Rezultă că hidroliza poliglucozanilor liniari este mai simplă, fiind implicat un tip de legătură α-1,4 și conducînd la produșii finali ca maltoza și maltotrioza.

Structura chimică a dizaharidelor asimilabile este :

— zaharoza : α-D-glucopiranozido-β-D-fructofuranozid ;

— lactoza : 4-(β-D-galactopiranozido)-D-glucopiranoza ;

— trehaloza : α-D-glucopiranozido-α-D-glucopiranozid ;

— maltoza : 4-(α-D-glucopiranozido)-D-glucopiranoza ;

— celobioza : 4-(β-D-glucopiranozido)-D-glucopiranoza.

Toate aceste dizaharide sînt constituite dintr-un rest de glucoză legat de un alt rest de același fel (trehaloza, maltoza, celobioza) sau de un rest de fructoză (zaharoza) sau de galactoză (lactoza).

Principalele componente finale de absorbție a glucidelor — monozaharidele — sînt : D-glucoza, D-galactoza și D-fructoza.

Cea mai mare parte a glucidelor macromoleculare, făcînd parte din structuri greu accesibile atacului enzimatic direct, suferă procese succesive de degradare, cu ajutorul hidrolazelor, de-a lungul tubului digestiv.

Alfa-amilaza salivară este prima enzimă care acționează asupra polimerilor de glucoză. Activitatea ei se limitează la hidroliza unor legături α-1,4 glicozidice ale amidonului.

Sub acțiunea pepsinei și a acidului clorhidric din sucul gastric, are loc dilacerarea fibrelor vegetale și animale cu punerea în libertate a poliglucozanilor.

Trecînd de pilor, polizaharidele sînt puse în contact cu secreția pancreatică de α-amilază. Activitatea acestei enzime este maximă în primele trei anse ale jejunului proximal. Alfa-amilaza pancreatică acționează atît la nivel intraluminal cît și la cel al marginii în perie, găsindu-se fixată printre fibrele de glicocalix (P. Lee și colab., 1981). Locul de atac al α-amilazei îl reprezintă legătura α-1,4 glicozidică, de-a lungul catenei liniare de poliglucozan, și produsul cel mai mic al reacției este molecula de maltoză. În urma acestui proces, în condiții normale, în lumenul intestinal nu se formează glucoză liberă. α-Amilaza pancreatică furnizează la copilul peste 6 luni, ca și la adult, majoritatea activității amilazice a sucului intestinal.

Scanned with OKEN Scanner

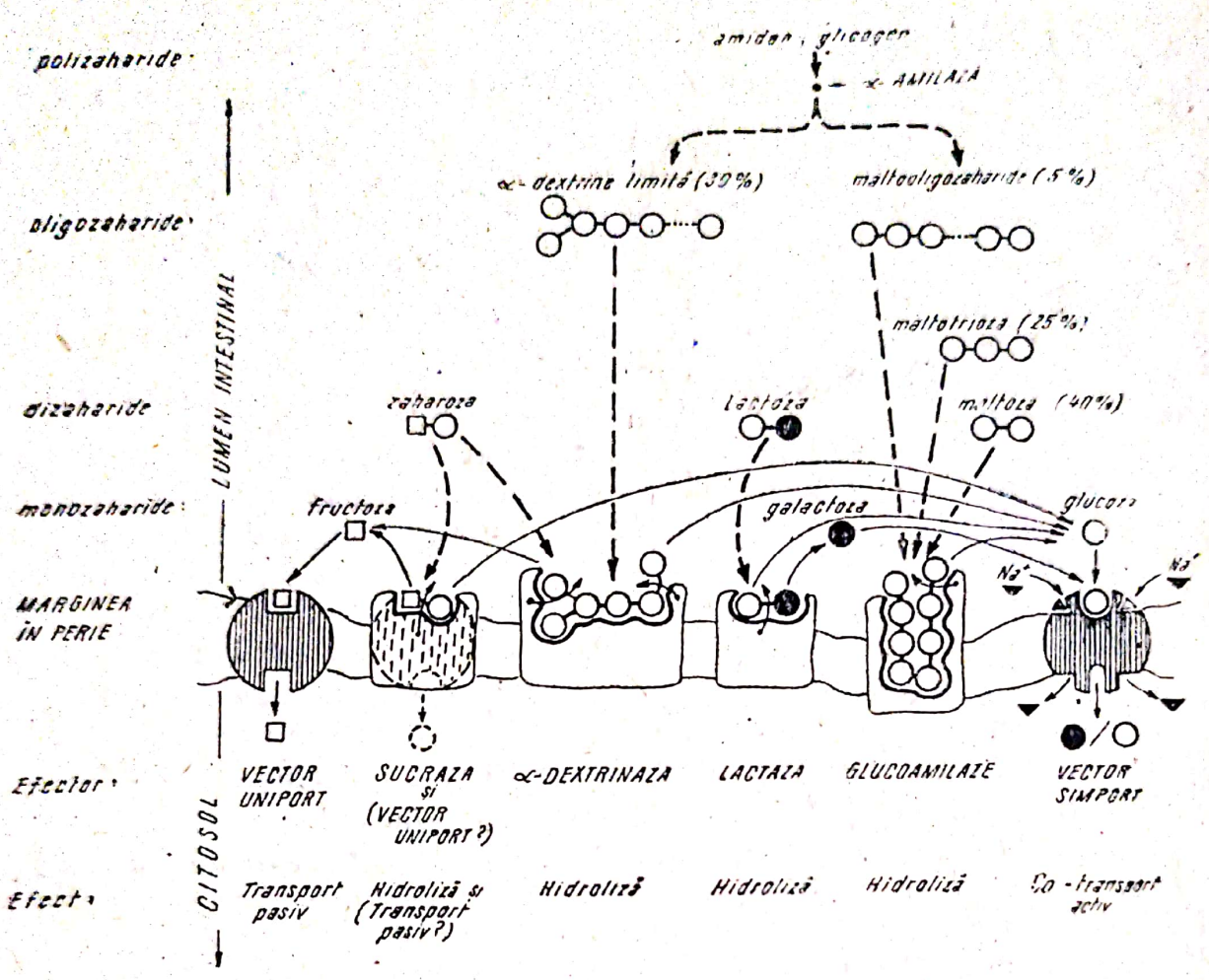


Fig. 10 — Schema principalelor căi ale digestiei și absorbției glucidelor la nivelul intestinului (modificată după G. M. Gray, 1975)

Din amiloza și segmentele liniare ale amilopectinei și glicogenului, pe lîngă maltoză (40%), rezultă și maltotrioză (25%), α-dextrine limită cu 5—6 resturi glucozice în jurul unei legături α-1,6 (30%), precum și tetra- pînă la nonaglucozizi (5%), (fig. 10).

Produșii hidrolizei amilazice, împreună cu di- și monozaharidele ingerate direct, difuzează lent prin stratul neagitat de apă, pînă la glicocalix, unde are loc definitivarea amilolizei. Difuzia lentă prin stratul de mucus este datorată procentului ridicat (80%) de hidrați de carbon din glicoproteinele constitutive. Integritatea acestei bariere de difuzie asigură funcționalitatea normală a sistemului de digestie intestinală a hidraților de carbon.

Tot în glicocalix glucidele, care nu au fost scindate pînă la monozaharide, întîlnesc un set de enzime, care definitivează digestia hidraților de carbon. După tipul de substrat, acestea se împart în oligozaharidaze și dizaharidaze. Aceste enzime sînt glicoproteine cu un conținut ridicat de hidrați de carbon în constituția lor (tabelul 4), ceea ce asigură participarea acestora la rețeaua hidrocarbonată a glicocalixului.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 4

Fracțiunea de hidrați de carbon (HCO) a enzimelor din marginea în perie
(După G. D. Forester, J. F. Forester, 1981)

Enzima	HOC (%)	HOC/proteine membranare (μg/mg)		
Sucraza	14	14	13,5	18,5
Maltaza	20	20	19,2	27,2
Lactaza	17	2	1,9	2,7
Trehalaza	10	1	0,96	1,3
Fosfataza alcalină	12	0,2	0,19	0,27
	Total		26,75	42,97

Activitatea maximă a oligozaharidazelor este situată în regiunea jejunală (M. Classen, W. Kurtz, 1984).

Sediul activității maxime de digestie a glucidelor este reprezentat de zona superioară a vililor cu enterocite mature. Activitatea enzimatică este rezultatul acțiunii mai multor izoenzime.

Alfa-dextrinazele și, mai ales, izomaltaza și maltaza Ia pun în libertate glucoza din legăturile α-1,4 și α-1,6 glicozidice și fac parte din grupul oligozaharidazelor.

Din cadrul α-glucozidazelor se disting enzimele purtătoare a cîte două *situs*-uri, astfel încît sînt active asupra două categorii de substrat.

Glucoamilazele (maltaza Ib, II și III) pot hidroliza atît maltoza cît și maltooligozaharidele (maltotrioza, maltotetroza etc.). Sucraza, α-dextrinaza (izomaltaza) și maltaza Ia și IV folosesc drept substrat atît zaharoza cît și alfadextrinele limită, conducînd la glucoză, respectiv la glucoză și fructoză (din zaharoză), ca monozaharide finale. Dintr α-glucozidaze face parte și trehalaza, enzimă cu un singur *situs* specific, care clivează trehaloza în două molecule de glucoză.

Rezultă că aceste enzime, în funcție de substrat, se comportă ca oligozaharidaze sau ca α-dizaharidaze.

Cu un singur *situs* specific sînt β-dizaharidazele, din care fac parte lactaza și celobiaza.

Lactaza este cea mai importantă enzimă pentru sugar, întrucît reprezintă calea principală de asigurare a monozaharidelor asimilabile la această vîrstă. Activitatea ei maximă se întîlnește la nivelul jejunului și cea mai redusă în duodenul proximal și ileon.

Enzimele care hidrolizează dizaharidele sînt așezate stratificat în mucoasa în margine în perie, astfel încît în imediata vecinătate a lumenului intestinal se află lactaza, urmată de sucrază, izomaltază și maltază. Localizarea lactazei în stratul superficial face ca și activitatea ei să fie maximă la nivelul marginii în perie, scăzînd rapid spre baza vilozității, devenind nulă în celulele criptice.

Lactaza (β-galactozidaza) prezintă trei izoenzime, dintre care numai lactaza I, neutră (cu maximum de activitate între pH 5,5 și 6), se găsește în marginea în perie, atribuindu-i-se activitatea enzimatică predominantă în digestia lactozei. Lactaza II, acidă, a fost identificată în lizo-

Scanned with OKEN Scanner

zomii din zona apicală a enterocitului, iar lactaza III, neutră, în citoplasma acestuia. Rolul funcțional al acestor două din urmă izoenzime nu a fost dovedit. Unii autori atribuie totuși lactazei II o slabă activitate în procesul digestiei.

Celobiaza este, de asemenea, o β-glicozidază și scindează celobioza în două molecule de glucoză.

În marginea în perie mai are loc și hidroliza altor derivați ai glucidelor, de exemplu hexodifosfatul, cu participare probabilă a fosfatazei alcaline.

În zona marginii în perie se acumulează, ca urmare a hidrolizei eficiente, monozaharide, aproape în exclusivitate reprezentate de D-glucoză, D-galactoză și D-fructoză, pe lîngă cantități reduse de monozaharide levogire și de D-manoză și D-xiloză.

2.5.2. **Absorbția**

Monozaharidele ajung de la suprafața apicală a enterocitului la epiteliul fenestrat al capilarelor sanguine traversînd membrana luminală, citoplasma, membrana bazo-laterală și bazală a enterocitului.

Dacă se face abstracție de mecanismele de transport ale unor monozaharide de mică importanță în nutriție (L-glucoza, L-galactoza, manoza și xiloza), pentru care nu au fost puse în evidență proteine transportoare, pentru principalele trei monozaharide — D-glucoză, D-galactoză și D-fructoză — absorbția este condiționată de prezența unor vectori („carrier").

Ca și la aminoacizi, transportul D-glucozei și a D-galactozei dinspre marginea în perie către citoplasmă are loc printr-un proces activ, energodependent, de co-transport cu ioni de sodiu. Energia este asigurată de un sistem de transport antiport cuplat (pompa de sodiu cuplată cu ionul K^+) de la polul bazal al enterocitului, iar eliberarea monozaharidelor se face predominant cu ajutorul unui vector uniport pasiv, de difuzie faciliată (vezi 2.3.2). Asemănarea cu sistemele de transport ale aminoacizilor este izbitoare, existînd și interferențe între aceste două categorii de transport (vezi 2.4.2).

Există o competiție în transportul transenterocitar între D-glucoză și D-galactoză, a căror structură este foarte asemănătoare. Aceasta sugerează existența unui singur vector pentru ambele monozaharide, dar afinitatea D-glucozei față de acest vector este de două ori mai mare decît cea a D-galactozei. De altfel, capacitatea de absorbție a D-glucozei începînd cu duodenul și sfîrșind cu ileonul, este de ordinul milimolilor/minut. Este de subliniat că duodenul are o capacitate de absorbție de 3 ori mai mare decît cea a jejunului, iar acesta absoarbe de 3 ori mai mult decît ileonul.

În figura 11 se prezintă mecanismul de transport al D-glucozei în enterocit.

Pătrunderea D-glucozei sau a D-galactozei în citoplasmă se face de la o concentrație mai mică spre una mai mare, deci împotriva gradientului de concentrație. Trecerea acestor zaharuri prin membrana microvilară se face prin co-transport cu ioni de sodiu, cu ajutorul unui vector simport.

Scanned with OKEN Scanner

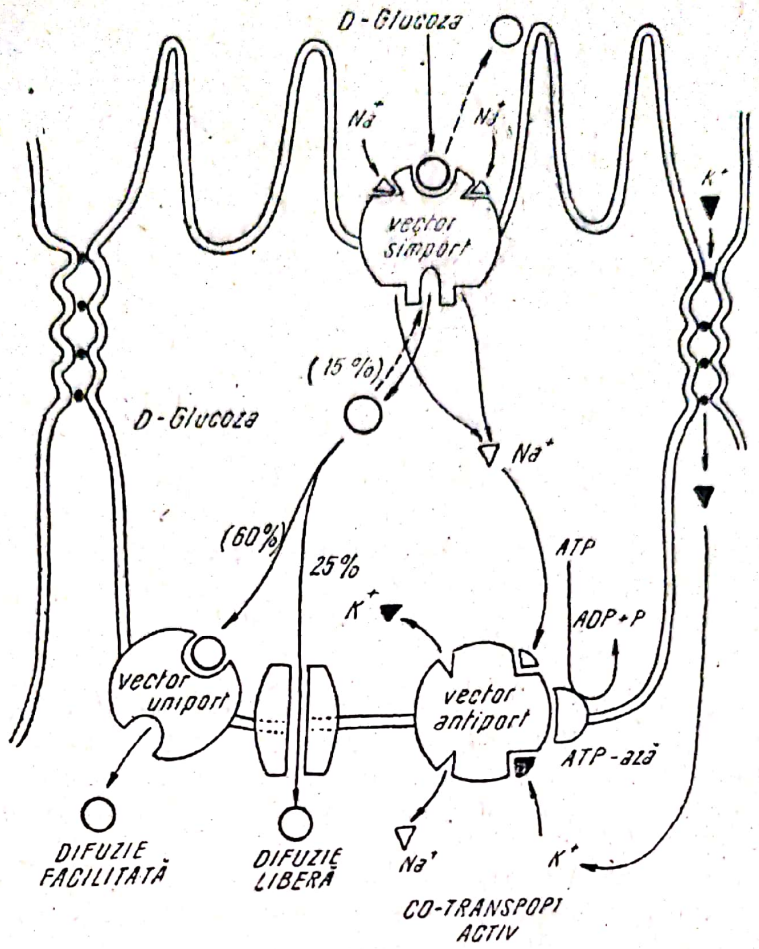


Fig. 11 — Mecanismul de transport al D-glucozei în enterocit

Concentrația ionilor de sodiu în exteriorul enterocitului este de 140 miliechivalenți/l, iar cea din citoplasmă de 50 miliechivalenți/l.

Afinitatea vectorului (V) pentru ionii de sodiu este mai mare la concentrații suficient de ridicate ale acestor ioni. În aceste condiții se formează un complex de tipul Na_2^+. V, binar dar fără posibilitate de traversare a dublului strat lipidic. Abia formarea complexului ternar dintre cel cu structura $Na_2^+ \cdot V$ și D-glucoza sau D-galactoza (G), de forma $Na_2^+ \cdot V \cdot G$, permite transferul *situs*-urilor către fața citoplasmatică a membranei apicale. Datorită concentrației scăzute a ionilor de sodiu în citoplasmă are loc disocierea acestora din complexul ternar și, totodată expulzarea din complex al monozaharidului în citoplasmă, deși concentrația lui în acest compartiment este mai ridicată decît în marginea în perie. Cum pentru transportul unei molecule de D-glucoză sau D-galactoză sînt implicate două *situs*-uri pentru ionii de sodiu, introducerea zahărului în citoplasmă ar conduce la o creștere rapidă a concentrației ionilor de sodiu. Aceasta ar împiedica disocierea lor din vectorul de co-transport și, implicit, eliberarea monozaharidului din complexul ternar. De aceea, menținerea unei concentrații scăzute de ioni de sodiu în citoplasmă reprezintă o condiție a transportului activ al monozaharidului. Pentru aceasta este nevoie de eliminarea prin vectorul antiport de co-transport activ de sodiu și de potasiu a excesului de ioni de sodiu din citoplasmă, odată cu introducerea celor de potasiu. Acest vector — pompa de sodiu — situat în mem-

Scanned with OKEN Scanner

brana bazală a enterocitului este activat de funcția ATP-azică, prin consumul de ATP citoplasmatic. Astfel, transportul din zona apicală în citoplasmă a D-glucozei și a D-galactozei reprezintă o formă de transport activ, dependent de un consum energetic și realizat împotriva gradientului de concentrație.

D-glucoza acumulată în citoplasmă difuzează în masa acesteia. Totuși, aproximativ 15% din cantitatea de D-glucoză intrată este transportată de același vector înapoi spre polul apical al celulei, prin retrodifuzie facilitată.

De altfel, unii autori presupun existența și a unui mecanism de transport pasiv al glucozei înspre citoplasmă (G. A. Kimmich, J. Randles, 1975) și independent de ionii de sodiu. Nu este exclus ca L-glucoza, pentru al cărei transport nu a fost încă pus în evidență un vector dependent de energie metabolică, să fie implicată prin mutarotație la transportul pasiv al D-glucozei. Majoritatea glucozei din citoplasmă este eliminată din celulă către membrana bazală prin difuzie facilitată cu ajutorul unui vector uniport de seroasă (60%) și prin difuzie liberă prin membrana bazală mai permeabilă (25%), trecînd direct prin epiteliul fenestrat în capilarul sanguin (fig. 11).

S-a pus în evidență o absorbție preferențială a glucozei rezultate în urma hidrolizei în marginea în perie a unui dizaharid față de aceea a glucozei ingerate, ceea ce sugerează un cuplaj intim între activitatea proteinelor cu funcție enzimatică din glicocalix și cea a proteinelor transportoare (C. Anderson, V. Burke, 1975).

Pentru D-fructoză a fost pus în evidență un mecanism de transport pasiv, printr-un vector uniport de difuzie facilitată, dinspre partea luminală a marginii în perie spre citoplasmă. În enterocit, pînă la aproximativ 70% din fructoza pătrunsă este transformată metabolic în glucoză.

O parte din monozaharide sînt metabolizate pînă la acid lactic, care este pus în evidență în sîngele mezenteric odată cu produsele principale ale absorbției monozaharidelor.

După cum se vede din tabelul 5, din glucidele alimentare ajung în enterocit cele trei monozaharide principale : D-glucoza (80%), D-fructoza (15%) și D-galactoza (5%), în cazul unei alimentații complete.

Cel mai lent proces dintr-o secvență este *limitator de viteză* (LV). Astfel, viteza absorbției fructozei este limitată de transportul pasiv prin difuzie facilitată de vectorul uniport specific. În schimb faza de hidroliză lactazică determină viteza de absorbție a D-galactozei, respectiv a lactozei din care provine.

Acolo unde intervin sisteme cuplate de transport activ, în special în cazul glucozei, nu reacțiile de hidroliză în marginea în perie par a fi cele care limitează viteza de absorbție ci, mai ales, mecanismele de transport. Faptul că absorbția glucozei din zaharoză se face mai rapid decît a glucozei ingerate este pus pe seama existenței unui vector ipotetic special, legat de sucraza din marginea în perie.

O parte din amidonul alimentar este parțial transformat în dextrine prin procesul de pregătire al alimentelor, ceea ce ușurează digestia și absorbția acestora.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 5

Digestia și absorbția hidraților de carbon în intestin

Glucide alimentare	Digestia intraluminală	Digestia în marginea în perie		Produși finali	Transport
		Produși intermediari	Enzime		
POLIZAHARIDE (60%)					
Amidon:	α-amilaza				
— amiloza		— maltoza — maltotrioza — maltooligozaharide (G_2-G_8)	glucoamilaza (maltaza)		
— amilopectina — *Glicogen*	-amilaza	— maltoza — maltotrioza — maltooligozaharide (G_2-G_3)	dextrinază izomaltază	GLUCOZA (60%)	activ simport LV
		— α-dextrine limită			
DIZAHARIDE (40%)					
— zaharoza (30%)			sucraza	FRUCTOZA GLUCOZA	pasiv uniport
— lactoza (10%)			lactaza LV	GLUCOZA GALACTOZA	activ simport LV
— trehaloza			trehalaza	GLUCOZA	

LV = limitator de viteză

2.5.3. Dezvoltarea funcției de digestie și absorbție a glucidelor

Maturarea funcției de digestie și absorbție a hidraților de carbon a fost amplu studiată în ultimii ani.

S-a demonstrat pentru multe din componentele implicate în acest proces secvențialitatea apariției și maturării în decursul dezvoltării intrauterine și postnatale, iar cercetări mai noi aduc date despre dezvoltarea filogenetică a unor enzime, ca de exemplu lactaza (E. Lebenthal, 1985).

Diferențierea intestinului subțire cuprinde și componentele enzimatice, avînd loc în conformitate cu un program ontogenetic intrinsec, care depinde de prezența unor hormoni, fără a fi controlată de aceștia (F. Mooj, 1983).

Particularitățile comportamentului enzimatic la sugar și copilul mic țin atît de procesele de dezvoltare morfologică a intestinului, cît și de maturarea sistemului de reglaj, ambele condiționate de factori de mediu externi și interni (neuroendocrini).

Alfa-amilazele

Alfa-amilaza salivară, sau ptialina, este detectabilă la om din a 20-a săptămînă de gestație, iar activitatea sa este maturată după a 4-a săptămînă de viață.

Rolul amilazei salivare în viața intrauterină nu este pe deplin lămurit, iar adaptarea sa în funcție de substrat, la sugarul mic, este discutabilă. Acționează asupra amidonului la legăturile α-1,4 glicozidice. Digestia începe în gură și se continuă în duoden, unde 15—40% din activitatea amilazică la sugarul sub 6 luni este dată de amilaza salivară. La copilul alimentat la sîn mai contribuie și o amilază izolată din laptele matern, care are un domeniu de activitate similar ptialinei.

Deși α-amilaza salivară este inactivată de sucul gastric, la sugar, datorită acidității mai scăzute și a stratificării concentrației secreției de acid clorhidric, inactivarea α-amilazei este mai redusă.

Alfa-amilaza pancreatică a fost pusă în evidență în lichidul amniotic din a 16-a săptămînă de gestație, iar granulele de zimogen din celulele pancreatice au fost găsite la embrionul de 20 de săptămîni.

Lebenthal și colaboratorii săi, în cadrul unui studiu efectuat asupra a 40 de sugari nu au înregistrat activitate enzimatică dată de amilaza pancreatică în primele luni de viață, chiar în condițiile stimulării cu pancreoziminsecretină. Activitatea α-amilazei pancreatice începe să fie eficientă abia după 4—6 luni de viață și se presupune că maturarea are loc în jurul vîrstei de 2 ani.

La sugar există enzime care tind să compenseze deficitul de α-amilază pancreatică, cum sînt amilaza salivară, cea din laptele matern, precum și o α-glucozidază (glucoamilază intestinală).

Glucoamilaza situată în marginea în perie a mucoasei intestinale este activă încă de la naștere, avînd o concentrație asemănătoare cu aceea a adultului. Ea reprezintă calea alternativă predominantă (15—60%) de digestie a amidonului în copilăria timpurie.

Inițierea hidrolizei se face prin îndepărtarea D-glucozei de la capătul nereducător al amidonului, adresîndu-se legăturilor α-1,4 glicozidice. Activitatea enzimatică este dependentă de cantitatea de substrat și de mărimea polimerilor de glucoză. Este mai activă asupra oligomerilor de 5—9 unități de glucoză, dar se presupune că intervine și în scindarea unor complexe moleculare mai mari — pînă la 100 de unități de glucoză. Activitatea sa scade corelat cu creșterea numărului de legături α-1,6, pe care se pare că le poate scinda doar la un contact prelungit și într-o proporție mică.

Rezultă că la sugarul mic, capacitatea de digestie a amidonului, deși există, este totuși limitată. Dat fiind faptul că activitatea căii alternative de hidroliză a poliglucozanilor este maximă la cei cu grad mic de ramificare, se recomandă ca sugarilor din perioada de nou născut și pînă la 4—6 luni, să li se administreze fie polimeri de glucoză liniari, cu cel mult 100 unități de glucoză, ca de exemplu cei proveniți din siropul de cereale, fie amidonuri nemodificate, cu grad mic de polimerizare și cu un procent ridicat de amiloză în compoziția lor.

Demonstrarea toleranței bune a polimerilor de glucoză din siropul de cereale, de către sugar, este deosebit de importantă, întrucît în formulele de lapte de început, inclusiv în cele dietetice, ei pot înlocui mono- și dizaharidele. Aceasta duce la scăderea osmolarității preparatelor, fără micșorarea densității calorice (E. Lebenthal, 1983). *Alfa-glicozidazele*, din care fac parte și *sucraza*, *izomaltaza* și *maltaza*, se maturează mai timpuriu decît β-galactozidazele. Activitatea acestor enzime

Scanned with OKEN Scanner

crește, atingînd nivele ridicate în a 10-a—a 16-a săptămînă de gestație, ajungînd, la nou-născutul la termen, la aproximativ 75% din valoarea corespunzătoare copilului de 5 ani.

Sucraza apare la 8 săptămîni, odată cu prima modulare a vilozităților, iar maturarea în jejun este realizată pînă în a 14-a săptămînă de gestație. În timpul vieții intrauterine activitatea sucrazică se întîlnește de-a lungul întregului intestin și este maximă la nivelul intestinului proximal, singurul segment în care este decelată postnatal (K. Haffen, 1983). Activitatea sucrazică a nou născutului alimentat natural este diminuată, ceea ce este condiționat de caracterul adaptativ al acestei enzime.

O succesiune diferențiată în dezvoltare a fost pusă în evidență pentru izoenzimele maltazei. Astfel, maltaza II și III se maturează în trimestrul al treilea al gestației, înaintea maltazei I, care începe să prezinte o activitate eficientă după 34—38 săptămîni de gestație, ea situîndu-se sub nivelul activității enzimatice a lactazei (N. Kretschmer, 1985).

De altfel, modelele experimentale referitoare la comportamentul α-glucozidazelor au permis conceptualizarea problemei adaptabilității acestor enzime în funcție de substrat și au demonstrat influențarea secreției și maturării de către unii hormoni, ca, de exemplu, cei glucocorticoizi. Caracterul adaptativ al acestor enzime explică, de altfel, și tolerarea timpurie a zahărului și amidonului de către nou-născuți, inclusiv de cei prematuri.

β-dizaharidaza — lactaza, își manifestă activitatea între a 26-a și a 34-a săptămînă de gestație, cînd reprezintă 30% din cea maturată, crește apoi, ajungînd la nivel maxim la nou-născutul la termen. Acest proces este coincident cu dublarea ratei de secreție a hormonilor corticoizi. În prima lună de viață, nivelul lactazei este de 2 pînă la 4 ori mai mare decît la sugarul peste două luni, vîrstă de la care activitatea lactazică descrește pînă la 5 ani, cînd devine apropiată de cea a adultului.

La prematur există un nivel scăzut al acestei enzime, dar studiile clinice nu au pus în evidență o intoleranță netă la lactoză. Datele obținute prin experimente cu radioizotopi sugerează existența unui deficit de lactază și dovedesc degradarea lactozei, rămasă nescindată, de către bacteriile din colon. Aceasta ar fi și cauza pentru care testul de hidrogen expirat este pozitiv, deci a existat un exces de lactoză, deși pH-ul scaunului nu este mai mic de 5,5 (M. Mobassaleh și colab., 1985).

Lactaza este o enzimă care nu se adaptează în funcție de substrat. Administrarea unei cantități crescute de lactoză nu induce creșterea sintezei de enzimă, care nu este influențată nici de regimurile restrictive (C. Anderson, 1975).

Condiționarea filogenetică a activității lactazice, ca urmare a unor mutații genetice la diferite grupe de populație, este discutată din ce în ce mai mult (E. Lebenthal, 1979). S-a emis ipoteza că nivele mai crescute ale activității lactazice după vîrsta de 2—4 ani, se întîlnesc la populații care s-au ocupat în decursul timpului de creșterea animalelor și la care alimentația lactată a fost continuată după înțărcare.

Se pune problema dacă modificările care au loc în practica alimentației la sugar, inclusiv înțărcarea și diversificarea precoce, nu influen-

Scanned with OKEN Scanner

ţează secreţia enzimatică, inducînd, în timp, un alt model de dezvoltare şi exprimare a acesteia (E. Lebenthal, 1985).

Transportul monozaharidelor este pus în evidenţă, la nivelul jejunului şi ileonului al fetusului uman, de la a 11-a—a 19-a săptămînă.

Extrapolarea unor studii efectuate „in vitro", precum şi unele modele teoretice, au permis calcularea ratei de perfuzie jejunală a glucozei, care a fost apreciată la 4,5 g/h la sugarul pînă la 12 luni, în timp ce absorbţia glucozei la adult se face cu o rată de 30 g/h. Acest fapt a fost corelat cu creşterea numărului de *situs*-uri de transport sau/şi cu creşterea capacităţii de legare la nivelul *situs*-urilor existente.

Absorbţia fructozei este aceeaşi la nou-născut ca şi la adult.

Unele cercetări au relevat o creştere a afinităţii de legare a galactozei la transportor după perioada de nou-născut.

Dezvoltarea etapizată a diferitelor enzime, ca şi a mecanismelor de transport a glucidelor în cursul primului an de viaţă, obligă la adaptarea diferitelor formule de lapte, precum şi la alegerea momentului oportun de introducere a alimentelor solide.

2.6. Digestia şi absorbţia lipidelor

Grăsimile alimentare sînt asimilate aproape integral şi numai o proporţie redusă (2—8%) ajunge în scaun.

Principalele clase de lipide alimentare sînt : trigliceridele acizilor graşi, lipidele structurale şi colesterilesterii (Tabelul 6).

Tabelul 6

Principalele lipide alimentare

1. TRIGLICERIDE ale acizilor graşi cu lanţ :			
— *lung*	— (saturaţi)	— *palmitic* (C16)*	
		— stearic (C18)	
	— (nesaturaţi)	— palmitoleic	(C16 : 1)
		— *oleic*	(C18 : 1)
		— linoleic	(C18 : 2)
		— arahidonic	(C20 : 4)
— *mediu*	— (saturaţi)	— caprilic	(C8)
		— caprinic	(C10)
		— lauric	(C12)
		— *miristic*	(C14)
— *scurt*	— (saturaţi)	— *butiric*	(C4)
2. LIPIDE STRUCTURALE :			
— fosfolipide	—fosfatidilcolina (lecitina)	— palmitat	
		— linoleat	
		— oleat	
	— sfingomielina		
— sfingolipide			
— glicolipide			
— glicosfingolipide			
3. COLESTERILESTERI	— linoleat		
	— oleat		
	— palmitat		

* În paranteze este indicat numărul de atomi de carbon din lanţul acidului gras, şi după numărul dublelor legături.

Scanned with OKEN Scanner

Pe lîngă aceste lipide ingerate mai intervin în digestie și *lipide biliare* (lecitina), precum și cele rezultate din descuamarea celulelor epiteliale ale intestinului.

Lipidele sînt practic insolubile în mediu apos, dar ele sînt dispersate mecanic și parțial hidrolizate în stomac, cu formarea unor emulsii fine, sub acțiunea unor enzime endogene, ca lipaza salivară și a unor enzime exogene, din alimentele ingerate, de exemplu unele componente lipazice ale laptelui matern.

Lipidele hidrolizate parțial, prin acizii grași eliberați, stimulează receptorii vagali din duoden, unde ajung prin evacuarea pilorică ritmică și declanșează un lanț hormono-secretor. Acesta determină secreția enzimelor lipolitice pancreatice, mai ales sub acțiunea pancreoziminei-colecistochininei, care, la rîndul ei produce contracția colecistului și excreția biliară.

Digestia propriu-zisă a lipidelor are loc odată cu trecerea chimului în jejun, unde lipidele se găsesc dispersate sub formă de fine picături de emulsie și solubilizate în micelele coloidale ale acizilor biliari, fiind supuse principalei faze de lipoliză.

2.6.1. Acizii biliari

Bila acumulează și excretă sărurile celor trei acizi biliari principali : — Colic (C), Chenodeoxicolic (CDC) și Deoxicolic (DC) — corespunzînd unor raporturi de 1,9 : 1,7 : 1,0. Acești acizi biliari sînt conjugați cu aminoacizi — Glicocol (G) și Taurina (T), care se găsesc într-un raport mediu de 3,2 : 1 în excreția biliară. Din cele 6 săruri aproape o treime o reprezintă Glicocolatul (GC), în timp ce Taurodeoxicolatul (TDC) constituie abia a 20-a parte din sărurile biliare.

Structura acizilor biliari prezintă o parte cu afinitate pentru apă (hidrofilă) și o altă porțiune cu o mare afinitate pentru faza nepolară, lipofilă. Acest caracter *amfipatic* al moleculelor de acizi biliari le conferă un caracter de detergent. În mediu apos, la o concentrație mai mare decît cea micelară critică (CMC) care, la acizii biliari, este de aproximativ 2 mM/l, moleculele amfipatice de detergent se asociază și formează agregate mari — micelele. Acestea expun către exterior părțile hidrofile, iar în interior strîng grupele hidrofobe. Aceste structuri coloidale, micelele acizilor biliari, ajung la dimensiuni de 16—20 Å și la o greutate corespunzătoare la 300 000—400 000 daltoni. Aceste micele sînt în echilibru dinamic cu moleculele dizolvate de acizi biliari, corespunzătoare CMC (M. C. Carey, D. M. Small, 1972) și pot fi constituite din diferiți acizi biliari. Micelele prezintă importanta proprietate de a putea incorpora, prin „solubilizare" coloidală, în faza lor centrală hidrofobă, molecule nepolare greu — sau insolubile în mediu apos, datorită caracterului lor nepolar. În cazul lipidelor, caracterul hidrofob este cu atît mai mare cu cît catena acidului gras este mai lungă și mai saturată, iar în cazul trigliceridelor crește cu gradul de esterificare al glicerolului. De aceea, între diferitele lipide se realizează echilibre dinamice de repartiție a

Scanned with OKEN Scanner

acestora între faza apoasă și micele, respectiv între cele cu caracter mai hidrofil și cele mai hidrofobe.

Nu numai trigliceridele, dar și lipoproteinele, colesterilesterii, precum și vitaminele liposolubile (A, D, E și K) formează, prin solubilizare în micelele de acizi biliari, micele mixte.

Structura micelară este deosebit de importantă în lipoliza duodenojejunală a lipidelor, iar acizii biliari determină și activitatea unora dintre lipazele active în această zonă a tubului digestiv.

Alcalinitatea excreției biliare conduce la neutralizarea chimului, ceea ce favorizează lipoliza enzimatică și împiedică reesterificarea gliceridelor.

De asemenea, mai ales, acizii dihidroxibiliari intervin în absorbția apei și electroliților, favorizînd o secreție netă de apă, care contribuie la menținerea fluidității chimului pînă la porțiunea terminală a ileonului, unde acizii biliari sînt reabsorbiți prin transport activ. Numai cel mult 10% din acizii biliari excretați ajung astfel în colon. Ceea ce nu precipită sub acțiunea bacteriilor anaerobe este reabsorbit prin difuzie pasivă neionică, trecînd în circulația portală, unde se leagă de proteine plasmatice și reintră în circuitul enterohepatic. Astfel, numai 5 pînă la 10% din cantitatea de acizi biliari circulanți sînt formați din fracțiunea resintetizată „de novo" în ficat.

Absorbția atît de eficientă a acizilor biliari are loc de-a lungul întregului intestin, cu ajutorul unor mecanisme variate.

Se presupune că formele ionizate ale acizilor biliari pot difuza pasiv pe cale paracelulară. Moleculele nedisociate difuzează transmembranar în citoplasmă, nefiind împiedicate de sarcina electronegativă a glicocalixului și a proteinelor membranare. În citoplasmă, datorită schimbării de pH, este favorizată disocierea cu formarea anionilor liberi, care nu mai pot retrodifuza, datorită repulsiei electrostatice față de membrana apicală. Creșterea caracterului polar, prin prezența unor grupe hidroxil, ale glicocolului și taurinei, modifică, de asemenea, viteza de difuzie transmembranară. În aceste condiții ea scade de 3,4, de 6,8 și respectiv de 8,1 ori față de acidul biliar inițial (E. R. Schiff și colab., 1972).

Deși ileonul reprezintă porțiunea intestinului cu cea mai mare contribuție la absorbția acizilor biliari și jejunul participă la acest proces. De exemplu, 30% din acidul chenodeoxicolic (CDC) este absorbit în jejun (E. Angelin și colab., 1976). Cu cît numărul derivaților hidroxilați ai acidului CDC conțin mai multe grupe polare, cu atît zona de absorbție se depărtează de porțiunea proximală a jejunului.

Încorporarea în ileon a majorității acizilor biliari se face cu ajutorul unui vector, prin co-transport activ simport cu ioni de sodiu.

Faptul, că între diferiții acizi biliari există o inhibiție reciprocă competitivă, pledează pentru existența unui vector unic, comun. Există, totuși, diferențe ale vitezelor maxime de transport în funcție de gradul de hidroxilare și de forma de conjugare a acizilor biliari, încît nu poate fi exclusă nici existența unor sisteme de transport activ, diferite pentru acizii biliari primari și secundari.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul micelelor de acizi biliari în digestia și absorbția lipidelor este important mai ales pentru gliceridele și esterii acizilor grași cu catenă lungă, ca și a acizilor biliari liberi și se manifestă și în transportul lor prin stratul neagitat de apă, impermeabil pentru molecule libere cu caracter hidrofob pronunțat.

2.6.2. Digestia

Pentru a putea avea loc transferul în citoplasma enterocitară a componentelor lipidice, care se prezintă ca esteri ai acizilor grași, aceștia trebuie hidrolizați pînă la nivelul acizilor grași sau a monogliceridelor, a colesterolului și a glicerolului. Numai o foarte mică parte a acizilor grași, anume cei cu catenă scurtă sau cel mult medie, pot traversa stratul neagitat de apă.

De acea, lipidele alimentare sînt supuse acțiunii unor esterhidrolaze. Dintre cele mai importante esterhidrolaze specifice lipidelor, care acționează în tractul digestiv fac parte lipazele gliceridelor, fosfolipaza A2 (fosfolipaza B), colesterilesterhidrolaza (tabelul 7).

Tabelul 7

Principalele esterhidrolaze lipidice

1. LIPAZELE GLICERIDELOR :	— exogenă	— Lipaza din laptele matern (BSSL)
	— endogenă	— Lipaza linguală
		— Lipaza gastrică (tributirina)
		— Lipaza pancreatică
		— Lipaza pancreatică (BSDL)
		— Lipaza intestinală
2. COLESTERILESTERHIDROLAZA	— Colesteraza pancreatică	
3. FOSFOLIPAZA	— Fosfolipaza A2	

Legendă : BSSL = „Bile salt stimulated lipase"
BSDL = „Bile salt dependent lipase"

Digestia lipidelor începe o dată cu ingerarea unui aliment, în special dacă are un conținut ridicat de lipide și este stimulată secreția unei *lipaze linguale* (M. Hamosh, 1981). Aceasta are un rol important prin aceea că este activă în mediu acid, de la pH 2 în sus și are domeniul de pH optim situat între 4 și 6. Ajunsă în stomac pune în libertate o cantitate de acizi grași liberi din trigliceride, care, la rîndul lor, vor stimula secreția enzimelor pancreatice și excreția biliară. În absența lipazei pancreatice, în mod normal enzima majoră a lipolizei trigliceridelor, lipaza linguală poate suplini într-o bună măsură funcția digestivă a acesteia.

În stomac are loc dispersarea fină a lipidelor prin emulsionare, fosfolipidele și colesterilesterii împiedicînd formarea unor picături mari sau chiar ruperea emulsiei, prin dispunerea lor într-un strat protector la interfața ulei/apă a picăturilor. Tocmai asupra acestor picături acționează lipaza linguală. Asupra celor mai solubile lipide, triglicerida acidului butiric, acționează în stomac și *tributirina*, o lipază secretată de mucoasa gastrică, deosebit de importantă la sugar (P. Groza, 1984).

Scanned with OKEN Scanner

Receptori duodenali pentru lipide stabilesc, prin retroacțiune, ritmul de golire a stomacului, astfel încît cu creșterea conținutului de lipide din stomac are loc încetinirea ritmului de golire, asigurînd corelarea eficientă a secreției pancreatice și a excreției biliare cu concentrația în lipide a conținutului gastric.

Etapa principală a digestiei lipidelor are loc, așadar, începînd din duoden. În condiții normale, în care jejunul este lipsit de germeni, digestia lipidelor este încheiată. practic în prima jumătate a jejunului.

Lipidele, în special acizii grași eliberați în faza gastrică, induc secretarea de către mucoasa duodenală a unui hormon pancreozimina-colecistochinina (CCKPZ). Acestea declanșează secreția pancreatică a unor proenzime și procoenzime, care, sub acțiunea tripsinei, prin scindarea unor peptide terminale, trec din precursori inactivi în formele enzimatice active lipolitice (colesterilesteraza, colipaza, lipaza, fosfolipaza).

După cum se poate vedea în figura 12, faza luminală din duoden și jejun este complexă, multe din mecanismele lipolizei fiind interdependente și legate de prezența acizilor biliari, atît ca micele cît și ca acizi biliari liberi.

Excreția bilei, stimulată tot de colecistochinină, este rezultatul unei contracții puternice a veziculei biliare, prin care o cantitate importantă de substanțe, mai ales săruri ale acizilor biliari și lecitine, neutralizînd acidul clorhidric liber secreat în stomac, este pusă în libertate.

În aceste condiții se manifestă acțiunea unor enzime lipolitice, care sînt esterhidrolaze, punînd în libertate acizii grași din esterii lor cu glicerina, cu colesterolul sau din fosfolipide și alte lipide structurale.

Lipoliza se desfășoară mai ales la interfața apă/ulei și doar într-o măsură limitată în fază omogenă apoasă.

Interfața apă/ulei este realizată încă de mai înainte, prin emulsionarea lipidelor în stomac, în special cu participarea fosfolipidelor alimentare ca stabilizatori de emulsie. Dar prezența acizilor biliari conferă o nouă cale de dispersare a substanțelor liposolubile, din chim, prin capacitatea de solubilizare a micelelor de acizi biliari, care se formează spontan deasupra concentrației micelare critice (CMC) de 2 mM/l. O altă interfață este realizată de cristalele lichide, caracteristice colesterilesterilor.

Lipaza pancreatică este cea mai importantă enzimă lipolitică din porțiunea duodeno-jejunală a intestinului. Această triacilglicerinlipază este activă în mediu neutru și slab alcalin, avînd pH-ul optim la valoarea 8. Este activă însă numai în prezența interfeței micelă-apă și, prin urmare, la o concentrație a acizilor biliari deasupra valorii CMC. Datorită faptului că zonele hidrofobe ale micelei expuse interacțiunii cu lipaza ar conduce la inactivarea acesteia, respectiv la anularea lipolizei, este nevoie de sistemul protector format de complexul cu colipaza. Atît lipaza cît și colipaza pancreatică provin din proenzimele lor, prolipaza și procolipaza, din care tripsina a separat unul din capete, generînd enzimele active. Colipaza se fixează de porțiunea hidrofobă liberă a micelelor și, prin *situs*-urile specifice de legare, fixează lipaza. Protejată astfel, lipaza își poate manifesta activitatea, optimul concentrației de ioni de hidrogen, pH-ul activității maxime scăzînd la 6,5 pentru triglicerideie solubilizate în micela de care este fixată. Pentru a putea hidroliza

Scanned with OKEN Scanner

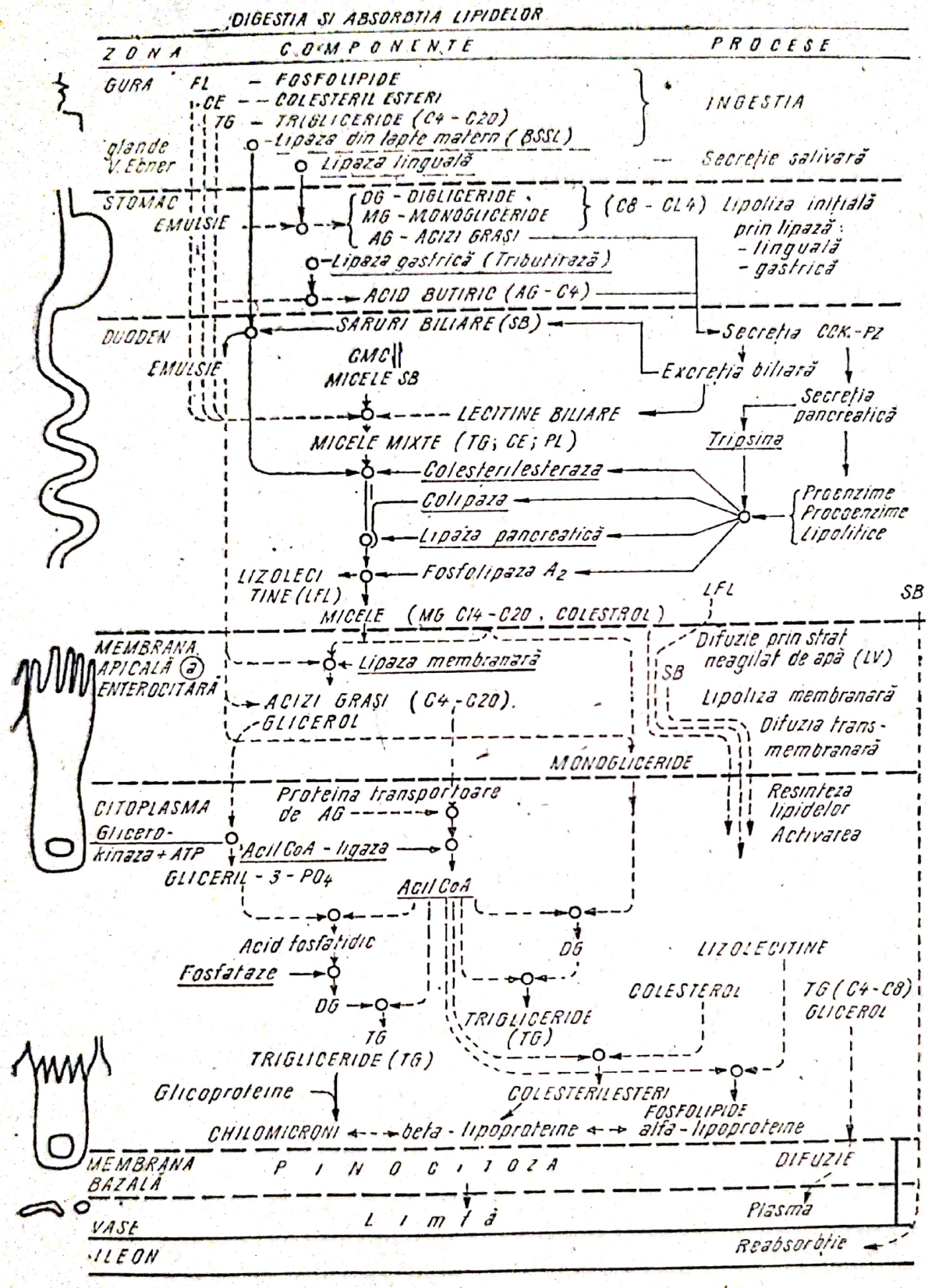


Fig. 12 — Digestia și absorbția lipidelor

Scanned with OKEN Scanner

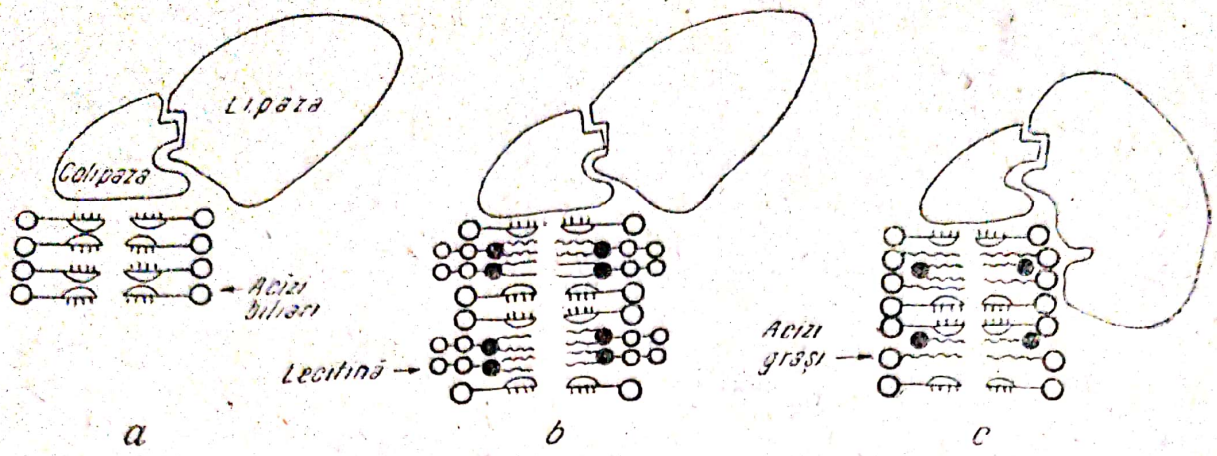


Fig. 13 — Structuri ale complexului micelă de acizi biliari-colipază lipază : *a)* micela simplă ; *b)* micela mixtă cu lecitine ; *c)* micela mixtă după acțiunea lipazei asupra trigliceridelor (modificată după M. Classen, W. Kurtz, 1984)

legăturile esterice din pozițiile 1 și 3 ale glicerolului, micela mai trebuie să conțină încă un factor de potențare stereospecifică. Lecitina îndeplinește în micelele de acizi biliari cu complexul colipază-lipază această funcție, pe lîngă aceea de stabilizare a micelelor. Lecitina provine din lecitinele alimentare și mai ales din cele excretate o dată cu acizii biliari, formînd micele mixte cu aceștia. Sub acțiunea fosfolipazei A2 (fosfolipaza B) are loc hidroliza acizilor grași din legăturile esterice din lecitine. În figura 13 sînt schematizate trei structuri posibile ale complexului micelă-colipază-lipază. În absența lecitinei *(fig. 13 a)* și în prezența ei, dar în absența trigliceridelor *(fig. 13 b)*, triacilglicerinlipaza pancreatică nu-și poate manifesta activitatea decît dacă și trigliceridele sînt solubilizate în micelă *(fig. 13 c)*. (M. Classen, W. Kurtz, 1984). În general lipoliza trigliceridelor solubilizate în micele se oprește la faza în care se formează două molecule de acizi grași liberi și una de monogliceridă esterificată în poziția mediană cu un rest acil. Totuși, prin epimerizare*, poate avea loc trecerea acidului gras median într-o poziție extremă, devenind substrat pentru lipaza pancreatică în complexul ei cu colipaza și micela mixtă în care a rămas solubilizată monogliceride. Se formează, astfel, pe lîngă acizi grași și monogliceride și o mică fracțiune de glicerol foarte solubil în mediu apos.

În condiții normale, capacitatea manifestă de digestie a lipazei pancreatice este foarte mare (R. N. Demel, B. De Kruijff, 1976) și predomină în bilanțul hidrolizei trigliceridelor în lumenul duodeno-jejunal. Totuși, cantitatea disponibilă de lipază depășește de peste 100 de ori cantitatea strict necesară. Acest exces mare de enzimă asigură caracterul practic exhaustiv al digestiei trigliceridelor la acest nivel.

Tot în complexe cu micelele de acizi biliari acționează colesterilesterhidrolaza, secretată de pancreas, și activată din proenzimă după atacul tripsinei. Substratul îl reprezintă esterii acizilor grași cu colesterolul,

* epimerizare=schimbarea locului unui grup de atomi dintr-o parte în alta într-o moleculă, cu păstrarea tipului de legătură.

Scanned with OKEN Scanner

solubilizați în micele. Prezența acizilor biliari este necesară și pentru conservarea structurii cuaternare de asociere a polipeptidelor enzimei. În absența acizilor biliari această structură cuaternară disociază în monomerii polipeptidici, cu mult mai puțin activi asupra colesterilesterilor și, totodată, ușor atacabilă de tripsină, capetele lanțului polipeptidic nemaifiind protejate ca în cazul structurii cuaternare. Colesterilesterhidrolaza este activă și asupra substratului specific situat la interfața cristalelor lichide formate de esterii colesterolului.

Capacitatea de solubilizare a micelelor de acizi biliari depinde de caracterul hidrofob al moleculelor amfipatice cu care interacționează, realizînd un echilibru dinamic. Acest echilibru de solubilizare crește cu cît catena de acizi grași liberi sau din trigliceride este mai lungă și scade o dată cu hidroliza și punerea în libertate a di- și monogliceridei. În timp ce acizii grași cu catenă lungă și trigliceridele lor, ca și colesterolul și esterii săi, sînt puternic legați de micelă, constituind 96—99% din moleculele solubilizate (B. Gherghiescu, 1982), esterii acizilor grași cu catenă medie și scurtă și, mai ales, monogliceridele lor, se găsesc repartizate în faza apoasă. Numai în condițiile unor concentrații foarte scăzute de lipide cu acizi grași cu catenă lungă, în funcție de caracterul hidrofob, sînt solubilizate în micele și celelalte lipide, fiind disponibile hidrolizei prin sistemul lipază-colipază-micelă.

Dar și esterii acizilor grași nesolubilizați sînt, de asemenea, supuși lipolizei, sub acțiunea altor lipaze exogene și endogene.

Lipaza linguală reprezintă cea mai importantă enzimă lipolitică secretată în regiunea orală. Monomerul cu o masă moleculară de 45 000 de daltoni se asociază într-o structură cu o masă moleculară de peste 11 ori mai mare, care reprezintă forma activă. Își păstrează și în condițiile de mediu ale jejunului normal o parte însemnată din activitatea sa și devine, astfel, un factor esențial în digestia lipidelor, în cazul unei excreții biliare deficitare de natură patologică sau datorită nematurării funcțiilor hepatice. De exemplu, se consideră că la sugarul normal concentrația de acizi biliari este cuprinsă între 1,5 și 5 mM/l, adică de aproximativ 4 ori mai mică decît în cazul funcției de excreție maturate. Cum este necesar ca valoarea CMC a acizilor biliari să fie mai mare decît limita inferioară de concentrație, formarea micelelor din acizi biliari și, prin acestea, tot complexul colipază-lipază-micelă, sînt compromise. Dar chiar și la concentrații cu puțin superioare CMC numărul de micele poate fi prea redus pentru asigurarea căii de lipoliză cu ajutorul lipazei pancreatice legate de micele și în aceste condiții activitatea lipazei linguale intervine eficient.

O altă lipază, de origine intestinală, independentă de prezența acizilor biliari, intervine într-o măsură foarte mică în digestia lipidelor, dar reprezintă o cale alternativă în condițiile unei concentrații scăzute de săruri biliare. După unii autori o astfel de enzimă ar fi localizată în marginea în perie și ar definitiva lipoliza acelor lipide mai puțin hidrofobe, care pot ajunge în stare moleculară (F. A. Wilson, J. M. Dietschy, 1974). Hidroliza trigliceridelor ar merge din etapă în etapă pînă la acizii grași liberi și glicerol.

Lipaza din laptele matern este, de asemenea, stimulată în soluție de prezența acizilor biliari („bile salt stimulated lipase" — BSSL). Este

Scanned with OKEN Scanner

un monopeptid cu masă moleculară de aproximativ 91 000 daltoni și este stabilă în domeniul de pH 3,5-9, putînd depăși faza gastrică fără denaturare. De aceea, rolul acestei lipaze exogene în digestia lipidelor din laptele matern, activă în special în domeniul de pH ușor alcalin, pînă la valoarea 9, este deosebit de important în condițiile specifice vîrstei sugarului (Hernall O. și colab., 1981, M. Hemosh, 1981).

Indiferent de calea de lipoliză, la suprafața membranei în marginea în perie se adună următoarele componente : micele cu acizi grași cu catenă lungă, colesterol și fosfolipide, monogliceride și, în mai mică măsură, di- și trigliceride ale acestor acizi grași, acizi grași cu catenă medie și scurtă, precum și monogliceridele lor, pe lîngă di- și trigliceride rămase nehidrolizate și, bineînțeles, glicerol și acizi biliari conjugați sau liberi.

Spre deosebire de produsele de hidroliză ale proteinelor și glucidelor care traversează enterocitul în mare parte nemodificate, traversarea produșilor de lipoliză prin celula epitelială, de la polul apical și pînă dincolo de cel bazal, este însoțită de un întreg proces de resinteză a lipidelor, în care o pondere foarte mare o joacă trigliceridele acizilor grași.

2.6.3. **Faza intracitoplasmatică a digestiei și absorbției lipidelor**

Transportul compușilor rezultați în urma fazei de digestie din lumenul duodenal și jejunal în interiorul enterocitului porțiunii superioare a jejunului se face prin depășirea prin difuzie a stratului de apă neagitat. Această fază este cea mai lentă și determinantă a vitezei absorbției. Pe de o parte, caracterul hidrofob al multora din compușii care se concentrează în lumen — cu excepția glicerolului, care este miscibil în orice proporție cu apa — și, pe de altă parte, dimensiunile mari ale micelelor determină lentoarea acestui proces de difuzie pasivă. Prin următorul strat, de mucus, apoi și prin cel de fibre al glicocalixului, are loc eșalonarea pătrunderii acestor componente. Datorită ariei limitate, viteza de difuzie prin membrana apicală prezintă un palier în funcție de concentrația lipidelor și o competiție în funcție de caracterul hidrofil. Majoritatea componentelor lipidice traversează membrana apicală prin zonele dublului strat, sub acțiunea gradientului de concentrație, deși unele date (S. Mishkin și colab., 1972 ; H. K. Okner și colab., 1972) par să indice existența și a unei proteine-vector specifice, cu afinitate mai mare pentru acizii grași nesaturați, care le transportă în continuare prin citoplasmă pînă la reticulul endoplasmatic neted. Glicerolul difuzează prin canalele hidrofile.

În citoplasmă, în funcție de disponibilitatea unui exces de acizi grași sau de monogliceride, resinteza trigliceridelor are loc preferențial pe una din cele două căi :

— a) calea acidului fosfatidic ;

— b) calea acilării monogliceridelor.

Prima cale, ca și a doua cale, necesită formarea din acizii grași a acil-Coenzimei A (acil-CoA), dar în prezența unui exces de glicerol se formează gliceril-3-PO_4 și, în continuare, din interreacția acil-CoA cu

Scanned with OKEN Scanner

esterul fosforic al glicerolului, se formează acidul fosfatidic. Poziţiile libere 1 şi 2 ale gliceroluluí sînt esterificate, iar o poziţie rămîne protejată de către esterul fosforic. După defosforilarea sub acţiunea unei fosfataze citoplasmatice şi ultima grupare OH a glicerolului este activată de HS-CoA prin formarea unei noi legături acil-CoA şi, după eliberarea şi celei de a treia molecule de HS-CoA, triglicerida este integral sintetizată. Această cale, a acidului fosfatidic este mai puţin specifică enterocitului şi intervine preferenţial în sinteza trigliceridelor acizilor graşi cu mai mult de 16 atomi în catenă.

A doua cale, pornind de la monogliceridele pătrunse în citoplasmă, şi în prezenţa acil-CoA, sintetizează succesiv digliceridа şi apoi triglicerida.

În figura 12 sînt redate şi cele două căi de sinteză a trigliceridelor. Calea acidului fosfatidic este stimulată de o concentraţie ridicată de săruri biliare şi lecitine, în general, de un aport ridicat de lipide şi este mai activă în cripte decît în vili, spre deosebire de sinteza avînd drept origine monogliceridele.

Picăturile de lipide, care cuprind şi esterii acizilor graşi cu colesterolul şi lizolecitinele, interacţionează cu glicoproteine citoplasmatice formînd structuri diferite ca mărime şi densitate în funcţie de compoziţia lor în trigliceride, colesterol, fosfolipide. Astfel, chilomicronii prezintă cele mai mari mase moleculare, care ajung pînă la 5000 Mda (megadaltoni); datorită conţinutului de aproximativ 90% trigliceride şi sub 9% fosfolipide, ele prezintă însă o densitate extrem de scăzută, de 0,92—0,95. Pe măsură ce conţinutul în apoproteine (care sînt diferite şi structural) creşte, se măreşte succesiv densitatea şi scade corespunzător masa acestor structuri lipoproteinice. Pre-beta-lipoproteinele („very low density lipoproteins“ — VLDL) şi beta-lipoproteinele („low density lipoproteins“ — LDL) ajung la densităţi cuprinse între 0,95 şi 1,063 şi la mase de 2,5 pînă la 130 Mda, pentru ca alfa-lipoproteinele („high density lipoproteins“ — HDL, „very high density lipoproteins“ — VHDL) să depăşească densitatea de 1,1, masele fiind cuprinse între 360 şi 140 kda (kilodaltoni). La acestea din urmă, conţinutul în proteine poate ajunge pînă la 70%, fosfolipidele reprezentînd aproape tot restul. De remarcat faptul că alfa-lipoproteina HDL_2 are conţinutul cel mai ridicat în fosfolipide, iar beta-lipoproteina LDL concentrează în compoziţia sa colesterolul esterificat şi liber în proporţie de 40—50%.

Chilomicronii şi lipoproteinele reprezintă principalele sisteme de transport ale lipidelor către sistemul circulator al peretelui intestinal.

2.6.4. Translocaţia lipidelor din citoplasmă

Deşi resinteza este eficientă, totuşi o parte din produşii etapelor intermediare, sau chiar mono- şi digliceridele unor acizi graşi cu catenă destul de scurtă, împreună cu glicerolul, pot difuza destul de rapid prin membrana bazo-laterală în spaţiul intercelular şi, de acolo, către capilarele circulaţiei venoase portale.

Acizii graşi cu catenă lungă sînt, în schimb, colectaţi în chilomicroni, unde, sub protecţia glicoproteinei de înveliş, ajung la cel mai apropiat pe-

Scanned with OKEN Scanner

rete al membranei bazo-laterale ; beta- și alfa-lipoproteinele incorporează mai ales trigliceridele acizilor grași cu catenă medie (C8 pînă la C12) și urmează o cale asemănătoare cu cea a chilomicronilor, ieșirea acestor structuri din citoplasmă avînd loc prin exocitoză (pinocitoză) spre vasele limfatice de sub membrana bazală a enterocitului. Totuși, o parte din trigliceridele acizilor grași cu catenă medie difuzează liber, ajungînd în lumenul capilarelor venoase, fiind preluate de plasmă, o dată cu o mică parte a sărurilor biliare.

2.6.5. Dezvoltarea funcției de digestie și absorbție a lipidelor

Procesele de digestie a lipidelor diferă semnificativ la nou-născut față de copilul mare și adult.

Trecerea bruscă de la viața intrauterină, în care sursa de energie predominantă este reprezentată de hidrocarbonate, la perioada extrauterină, în care lipidele reprezintă 25—45% din rația calorică, solicită o adaptare a sistemelor implicate în digestia și absorbția lipidelor.

Cu toate că este dovedită activitatea insuficientă a lipazei pancreatice precum și concentrația scăzută a sărurilor biliare la nou-născut, s-a constatat un coeficient corespunzător de utilizare a lipidelor din laptele matern și din formulele adaptate. Aceasta se datorește existenței unei căi alternative de lipoliză, care permite, inclusiv la prematur, utilizarea grăsimilor, principii nutritive deosebit de necesare maturării membranelor celulare și asigurării unui rezervor de energie.

Cel mai bine utilizate sînt lipidele din laptele matern.

Globulele de grăsime din laptele matern sînt protejate de o membrană compusă din fosfolipide, colesterol și proteine și conțin un miez format, în proporție de peste 90%, din trigliceride. Este de menționat poziția centrală a acidului palmitic și ponderea crescută de 57% de acizi grași nesaturați.

Laptele matern conține și o lipază, care contribuie eficient la digestia lipidelor în intestin, alături de alte lipaze, prezentînd o acțiune sinergică.

Sursele și *situs*-urile de acțiune ale enzimelor lipolitice importante în perioada de viață a nou născutului și sugarului :

Lipaza linguală a fost pusă în evidență de Olivecrona și colab. (1973) cu ocazia studierii conținutului lichidului gastric la sugari cu stenoză de pilor, la care a constatat că lipidele erau hidrolizate pînă la acizi grași și gliceride parțiale. Studii ulterioare au precizat proprietățile fizico-chimice ale acestei lipaze, care este secretată de glandele von Ebner din mucoasa linguală. Acționează la pH cuprins între 2,5 și 6 și este rezistentă în mediu acid. Nu este dependentă de săruri biliare și de colipază. Este prezentă din a 26-a săptămînă de viață intrauterină și este matură la naștere.

S-a pus în evidență lipoliza produsă de lipaza linguală în esofag, iar 17% din trigliceridele ingerate de prematur sînt parțial hidrolizate în gliceride și acizi grași liberi în primele 9 minute de la intrarea în stomac (M. Hamosh, 1978). La nou-născut ritmul de golire gastrică este crescut,

Scanned with OKEN Scanner

dar grăsimile părăsesc ultimele stomacul, avînd astfel loc o lipoliză eficientă. Peste 30% din grăsimile din lapte sînt digerate în stomac pînă la 2—3 ore de la ingerare.

Aceste date sînt susținute și de studiul excreției fecale a grăsimilor, care este de 23%, mai mare, deci, la nou-născuții alimentați prin sondă endojejunală, față de 14% la sugarii hrăniți prin sondă endogastrică.

Lipaza lingual nu are specificitate de *situs*-uri, din hidroliză rezultînd atît acizi grași cît și gliceride parțiale, compuși amfipatici care compensează deficitul de săruri biliare. Ca rezultat al acțiunii lipazei linguale iau naștere cantități mari de lauril-monogliceridă, care este unul din agenții antiinfecțioși care trec și în sîngele nou-născutului.

Dieta cu conținut ridicat în lipide, ca și actul suptului în sine, stimulează secreția acestei enzime.

Lipaza gastrică are proprietăți fizico-chimice apropiate de cea linguală și apare în aceeași perioadă de gestație — 26 săptămîni — rolul ei funcțional în lipoliză, la nou-născut și prematur, nefiind încă lămurit.

Lipaza intestinală pare a fi secretată de mucoasa intestinului subțire, jucînd un rol mai mare în lipoliză la nou-născut decît la adult. *Situs*-ul ei de acțiune este încă incomplet cunoscut.

Lipaza laptelui matern, a cărei activitate a fost demonstrată de Marfan încă în anul 1901, s-a dovedit, în urma lucrărilor lui Freudenberg din 1951, că prezintă o activitate stimulată de prezența sărurilor biliare („Bile Salt Stimulated Lipase" — BSSL). Cercetări mai noi au pus în evidență existența mai multor lipaze în laptele matern. Dar, în timp ce celelalte lipaze sînt prezente și la alte specii de animale, lipaza stimulată de sărurile biliare este prezentă numai la om și gorilă, ceea ce sugerează apariția ei tardivă în evoluția filogenetică.

Enzima este o glicoproteină și nu prezintă o specificitate de poziție a legăturilor gliceridice, reprezentînd la sugar, alături de lipaza linguală, calea alternativă de lipoliză, în lipsa unei activități maturate a lipazei pancreatice. Este activă și asupra lipovitaminelor și esterilor colesterici.

Acționează la pH 6,5, cu condiția ca în intestin să existe o concentrație de 1,5—2 mMol/l de săruri biliare, în special taurocholat. Fiind stabilă și la pH scăzut, nu este inactivată în stomac și rămîne eficientă în intestin mai mult de 2 ore, hidrolizînd trigliceridele chiar la concentrație scăzută de săruri biliare sub cea micelară critică, situație întîlnită la nou-născut și mai ales la prematur.

Digestibilitatea mai bună a lipidelor din laptele matern se datorește prezenței acestei enzime.

Lipaza pancreatică apare în cantități reduse la prematur și la nou-născut la termen, activitatea ei crescînd după vîrsta de 4—6 luni. La aceasta contribuie atît sinteza pancreatică scăzută cît și secreția diminuată la nivelul acestui organ în perioada de sugar mic. Pentru a putea acționa enzima are nevoie ca substratul să fie solubilizat în micele, ceea ce este greu de realizat în perioada copilăriei timpurii, întrucît există un deficit de săruri biliare, astfel încît concentrația acestora este de 1,5 pînă la 5 mMol/l, în timp ce la copilul mare și la adult aceasta ajunge la 7—20 mMol/l.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultă deci că, pentru o digestie eficientă, este mai adaptată particularităților fiziologice ale prematurului și ale nou-născutului calea alternativă — a lipazei linguale și a celei din laptele matern.

În cazul în care nu poate fi asigurată alimentația naturală, formulele de început trebuie să conțină trigliceride cu lanț mediu (C8-C14), asupra cărora sînt active într-o măsură mai mare toate lipazele, în special cea lingual, nefiind necesare concentrații crescute de săruri biliare. Acizii grași din trigliceridele cu catene medii sînt legate preferențial de membrana în perie, absorbția lor prin membrana apicală fiind de pînă la 30—40%.

Nu se cunosc suficiente date asupra mecanismului de transport al lipazelor la făt și nou-născut, iar rezultatele obținute pe modelele experimentale pe animal nu au fost validate la om (J. Walkins, 1985).

2.7. Digestia și absorbția vitaminelor

2.7.1. Vitaminele liposolubile

Ingerate o dată cu alimentele, sau administrate separat, vitaminele A, D, E și K urmează în linii generale căile de digestie și de absorbție ale lipidelor alimentare. Aceasta se datorește caracterului lor puternic nepolar și, deci, solubilității reduse sau nule în apă.

După cum se prezintă, ca molecule rezultate din esterificarea cu acizi grași — de exemplu acidul palmitic, (vitaminele D, E și A, sub forma de retinil palmitat), sau fără grupe esterificabile (provitamina A — betacarotenul și vitaminele K), absorbția lor intestinală are loc după hidroliză, sau ca atare. Vitaminele esterificate sînt supuse hidrolizei, mai ales, în stare solubilizată în micelele mixte ale sărurilor biliare (vezi § 2.6.2) (K. B. Schwarz, R. E. Olson, 1981).

Transportul vitaminelor liposolubile către membrana apicală, prin stratul de apă neagitat și pînă la glicocalix, are loc în mod asemănător cu cel al lipidelor alimentare. Numai vitaminele K difuzează prin stratul de apă neagitat exclusiv în stare solubilizată în micelele sărurilor biliare. Transportul prin membrana microvilară are loc prin difuzie pasivă, numai vitamina K_3 sugerînd și un mecanism de transport activ.

Numai vitamina E nu este reesterificată în citoplasma enterocitară. Dar retinolul, provenit direct din vitamina A sau în urma metabolizării betacarotenului, ajunge în formă esterificată, sub acțiunea palmitil Coenzimei A.

Vitaminele liposolubile sînt colectate în interiorul citoplasmei de chilomicroni și pre-betalipoproteine. Vitamina E se pare că are o lipoproteină de densitate foarte joasă (VLDL) specifică și ajunge prin exocitoză pe calea limfatică. O parte din vitamine părăsesc enterocitul și pe cale portală, mai ales ca molecule libere, ca în cazul vitaminelor A și E.

Există, în prezent, încă foarte puține date sigure referitoare la dezvoltarea funcțiilor digestive și de absorbție a vitaminelor liposolubile la făt, la nou-născutul prematur și la termen, ca și la sugarul sănătos.

Scanned with OKEN Scanner

2.7.2. Vitaminele hidrosolubile

Vitaminele hidrosolubile sînt implicate în întreg metabolismul celular, astfel încît și fenomenele lor de absorbție sînt interconectate. Cele mai multe din ele sînt transferate din lumentul intestinal în enterocit, mai ales în zona jejunală. Doar vitamina B_6 (piridoxina) își extinde zona de absorbție pînă în ileon. Iar vitamina B_{12} (ciancobalamina) este absorbită în mod preferențial în ileon (tabelul 8).

Tabelul 8

Caracteristicile absorbției intestinale a vitaminelor hidrosolubile

Vitamina	Forma chimică	Zona preferențială de absorbție	Transport	Cantitatea[1]	
				absorbită	necesară
B_1	tiamina	jejun	împotriva gradientului electrochimic		0,4 mg[2] / 1 000/kcal
B_2	riboflavina	jejun	difuzie pasivă	8 mg	1—2 mg
B_6	piridoxina	ileon (jejun)	difuzie pasivă	8 mg	1—2 mg
PP	nicotinamida				
	niacin (acid nicotinic)	jejun	difuzie pasivă	50—80 mg	
Acid pantotenic		jejun	activ(?)		
H	biotina	jejun	activ(?)	(?)	(?)
B_{12}	ciancobalamină	ileon terminal (60—80%)		liberă (1%) complex[3] $(B_{12})_2FI_2$	
M	pteroilglutamina (acid folic)	jejun superior	dragare prin solvent (activ(?))		
C	acid ascorbic	jejun	activ difuzie facilitată (?)		10 × cant. necesară

[1] Cantitatea raportată la intervalul de 24 ore.
[2] Cantitatea de energie rezultată din ingestia de hidrați de carbon.
[3] Factorul intrinsec (FI) reprezintă o glicoproteină secretată de celulele oxintice din stomac și se dimerizează în prezența vitaminei B_{12}, fixînd două molecule de ciancobalamină.

Doar o parte din vitaminele hidrosolubile ingerate pot fi stocate în organism în cantități care să permită suplinirea unui aport carențial pe o perioadă mai lungă. Epuizarea acestor rezerve, în urma unui regim alimentar carențat sau a unei situații patologice, ridică probleme de diagnostic și terapie deosebit de importante, mai ales la vîrsta copilăriei.

2.8. Absorbția și transportul apei și electroliților

Tractul digestiv participă în totalitatea sa la absorbția apei și a electroliților, însă intestinul subțire reprezintă sediul principal al transferului acestor componente prin membrana epitelială.

Scanned with OKEN Scanner

2.8.1. Apa

Intestinul subțire este sediul celor mai intense procese de absorbție și de transport ale apei, reprezentînd aproximativ 85% din bilanțul total al tractului digestiv (M. Classen, W. Kurtz, 1984). Randamentul de transport al apei din citoplasma enterocitară în sistemul venos portal atinge 99%. De fapt, *absorbția netă* reprezintă rezultanta a două procese antagonice : transportul apei din lumenul intestinal spre lamina propria a membranei epiteliale intestinale și secreția de apă din enterocit în lumen, de-a lungul întregului tract intestinal. Perturbarea acestui echilibru se manifestă prin simptomatologia unor stări patologice deosebit de importante la copil și, mai ales, la nou-născut și sugar. Diareea reprezintă expresia unei pierderi intestinale de lichide, ca urmare a unor leziuni ale mucoasei intestinale, în special la nivelul jejunului și ileonului, atunci cînd aceste pierderi nu pot fi compensate prin capacitatea de absorbție a colonului.

Mecanismul pasiv al absorbției apei în intestinul subțire și colon (E. Lebenthal, 1981, M. Classen, W. Kurtz, 1984) implică două forțe motrice : — *presiunea hidrostatică* și *presiunea osmotică*.

Presiunea hidrostatică asigură partea majoră a forței care împinge moleculele de apă dincolo de barierele membranei epiteliale, *shunt-ul paracelular* (M. K. Younoszay, 1981) al „joncțiunilor etanșe". Sub acțiunea acestui flux sînt antrenați, într-un sens sau altul, prin efectul de *dragare prin solvent,* și ionii de Na^+, K^+ și Cl^-, încît, o dată cu pierderea de apă are loc și o scădere a conținutului de electroliți esențiali pentru organism. Porii hidrofili ai membranei constituiți de proteinele canal — „porinele", constituie o cale minoră a transportului apei în tractul intestinal.

Presiunea osmotică depinde de gradienții concentrațiilor ionilor și a moleculelor mici, de o parte și de alta a membranelor enterocitare. Tendința de micșorare a gradientului, prin pătrunderea apei în spațiul intercelular, conduce la creșterea presiunii hidrostatice și la distensia acestui spațiu, favorizînd astfel trecerea apei în interiorul capilarelor din lamina propria. Atunci cînd conținutul luminal este hipoton în raport cu cel citoplasmatic, are loc o secreție fiziologică de apă către lumen, deosebindu-se de pierderile datorate deteriorării membranei mucozale sub acțiunea unor agenți patogeni, cu formarea unor leziuni și care determină diareea.

2.8.2. Electroliții

Principala cale de introducere a electroliților în organism este cea digestivă. Dar absorbția și transportul electroliților la nivelul intestinului are loc pe seama ionilor din secrețiile gastrice, biliare și pancreatice, care furnizează peste 80% din electroliții absorbiți.

Scanned with OKEN Scanner

2.8.2.1. *Absorbția sodiului, potasiului, clorului și a ionului bicarbonic*

Ionul de sodiu reprezintă placa turnantă a proceselor de absorbție a ionilor de Cl^-, ca atare sau în NaCl, a celor de K^+ și de H^+, precum și, prin interconexiunea dintre ionii de Cl^- și HCO_3^- și cu acesta din urmă. O sinteză a proceselor de absorbție și de transport a acestor electroliți este redată în figura 14, în care este indicată și ponderea acestora la diferitele nivele ale intestinului.

Tabelul 9

Caracteristici ale transportului și absorbției ionilor Mg^{2+}, Cu^{2+} și Zn^{2+}

Caracteristici	Elementul		
	Magneziu	Cupru	Zinc
Zona preferată — secundară	jejun ileon	jejun (30%) stomac, duoden	jejun[1] duoden (stomac, colon)
Mecanisme de transport și de absorbție : — pasive	+	complexat cu aminoacizi de ex. Cu-(L leucina)$_2$	+ (?)
— prin vector	(?)-(dependență de oxidarea glucozei) — transport activ (?)	*metaltioneina* (din membrana bazală)	în lumen : — complexare cu BF[2] Zn + BF = ZnBF transport la membrana apicală ; în enterocit : transport la membrana bazală — loc specific (?) de legare (vector, V) ZnBF + V = ZnV + BF
Factori stimulatori :	Vitamina D, PTH, STH, lactoza, lizina, arginina	pH sub 7, agenți chelatori (EDTA)	Prostaglandina PGE_2 (pancreas și lapte), inițiază sinteză BF în mucoasa intestinală
Factori inhibitori :	inhibitori enzimatici, Ca^{2+}, PO_4^{3-}, steroizi, hormoni tiroidieni, acizi grași, oxalați, derivați de amoniac[3], fitați	SO_4^{2-}, NO^{3-}, Cl^- ; (Ca^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+}, Fe^{3+})[2] ascorbați fitați	lactalbumina Cu^{2+} metaltioneina fitați

[1] O secreție a zincului are loc de-a lungul întregului tub digestiv.
[2] Mecanism de competiție în exces mare al acestor ioni.
[3] (C. Mărgineanu, N. Miu, 1984).

În tabelul 9 sînt sintetizate principalele moduri de transport ale tuturor acestor ioni, implicînd procese de transport pasiv, de transport cu ajutorul unui vector de difuzie facilitată și de transport activ.

Scanned with OKEN Scanner

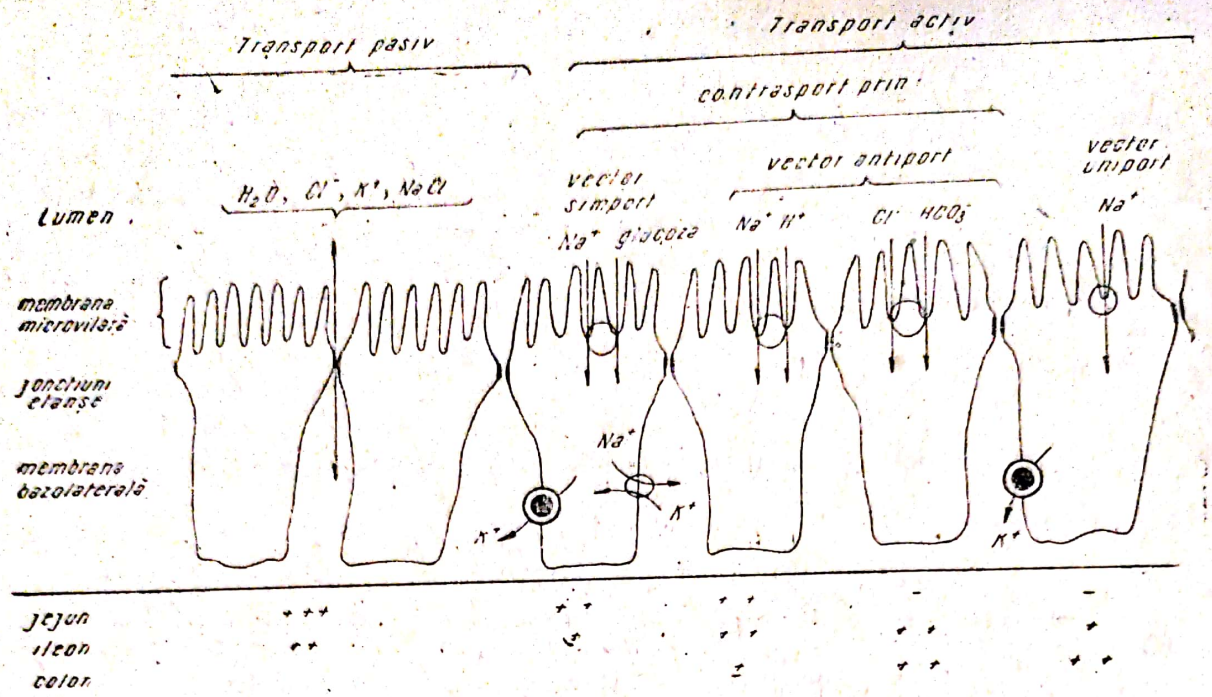


Fig. 14 — Sistemele de transport ale apei și electroliților (Cl^-, Na^+, K^+, H^+ HCO_3^- și NaCl) și gradul de participare al diferitelor zone ale intestinului la transportul lor

2.8.3. Dezvoltarea funcțiilor de absorbție a apei și a ionilor Na^+, K^+, Cl^- și HCO_3^-

Din extrapolarea rezultatelor experimentale obținute pe animale (M. K. Younoszay, 1981) se presupune că dezvoltarea capacității de absorbție și de transport a apei și a principalilor ioni monovalenți prin mucoasa intestinală în timpul primei perioade de viață a sugarului nu se deosebește calitativ de cea ulterioară, caracterizată doar printr-o scădere a permeabilității mucoasei față de apă și acești ioni. Aceasta explică și riscul crescut al sugarului mic de a suferi pierderi de apă și electroliți, ca urmare a lezării intestinului subțire și, mai ales, a zonei jejunale.

2.8.4. Absorbția și transportul altor ioni

Organismul preia din alimentație și alți electroliți, între care calciul și fierul sînt necesari în cantități semnificative, constituind componente esențiale ale organismului uman, iar magneziul, zincul și cuprul sînt elemente indispensabile metabolismului celular, alături de alte oligoelemente.

2.8.4.1. *Calciul*

Transportul din lumen către membrana mucozală a enterocitului din ileon, zona preferențială de absorbție a calciului, este facilitat de proteine care leagă calciul (Calcium Binding Protein) — CaBP, sintetizată la ni-

Scanned with OKEN Scanner

velul membranei în perie sub acțiunea metabolitului activ al vitaminei D, 1,25-$(OH)_2$CC. Ionii de Ca^{2+} fixați în complexul CaBP sînt astfel transportați pînă la nivelul membranei apicale. Absorbția calciului are loc în strînsă legătură și cu sinteza unei ATP-aze induse de același factor vitaminic și implică un mecanism activ de transport. Dar gradientul de potențial electrochimic al calciului, care se realizează între lumenul intestinal și plasma din capilarele subiacente membranei bazale, oferă condițiile unui transport pasiv, în prezența unui potențial electric negativ în lumen în raport cu seroasa și spațiile inter- și subcelulare. Concentrația citoplasmatică medie a calciului, inferioară celei exterioare, a impus emiterea unor ipoteze suplimentare pentru a putea explica difuzia pasivă dinspre citoplasmă spre capilarele sanguine, ca de exemplu existența unui compartiment intracitoplasmatic capabil să sechestreze calciul pînă la realizarea unei concentrații locale superioare celei plasmatice. A fost pus în evidență și rolul ionilor de sodiu (L. C. Smith, 1981) în transportul calciului.

Complexitatea procesului de absorbție intestinală a calciului este sugerată și de efectul stimulator al unor substanțe cu activitate superficială, în primul rînd sărurile biliare, precum și de scăderea absorbției în prezența unor substanțe care leagă și precipită calciul, de exemplu oxalații, celuloza, fitații și acizii grași cu catenă lungă.

Maturarea funcției intestinale de absorbție a calciului este subordonată evoluției biochimismului hepatic și renal, prin rolul jucat în formarea metabolitului activ al vitaminei D și depinde, de asemenea, de gradul de maturare a glandelor paratiroidiene, reflectată în sinteza parathormonului.

2.8.4.2. *Fierul*

Fierul ajunge la nivelul intestinului subțire, atît din alimente cît și din secrețiile gastrointestinale, sub două forme : fier anorganic și fier organic. Fierul anorganic este reprezentat de sărurile feroase (Fe^{2+}) și ferice (Fe^{3+}) ale unor acizi anorganici din fructe, legume, cereale și ouă. Cea mai mare parte a fierului organic provine din proteinele animale, în special legat în structura porfirinică a hemului din hemo- și mioglobine.

Fierul organic, în special cel hemoglobinic, este absorbit mai eficient decît cel anorganic, atît din alimentație cît și din sărurile administrate în anemii, determinînd disponibilitatea crescută a acestuia.

În stomac, fierul anorganic este eliberat din alimente sub acțiunea sucului gastric, în special a acidului clorhidric, sub formă ionizată (Fe^{2+} și Fe^{3+}), iar pepsina gastrică favorizează eliberarea hemului din complexele cu globinele, după mecanisme încă incomplet elucidate (L. C. Smith, 1981).

Datorită pH-ului mai ridicat din duoden, o parte din ionii ferici, nereduși de acizii ascorbic și citric, își pierd disponibilitatea prin precipitare, depășind zona intestinală favorabilă absorbției — jejunul (C. Iacob, 1985). Secreția biliară și cea pancreatică intervin prin mai multe

Scanned with OKEN Scanner

mecanisme în procesul absorbției și transportului fierului în intestin (L. C. Smith, 1981), și anume prin :

— împiedicarea polimerizării hemului ;

— evitarea captării ionilor de către mucopolizaharide și de către alte molecule de polimer, prin legarea ionilor de fier, în combinații solubile, cu unii aminoacizi rezultați în urma digestiei pancreatice, sau cu agenți chelatori din lumenul intestinal. Ionul feric chelat ($Che.Fe^{3+}$) poate fi redus de către glutation la forma feroasă, de asemenea chelată ($Che.Fe^{2+}$) *(vezi fig. 15)*.

Tot în lumenul intestinal se presupune că ar avea loc formarea unui complex al hemului (Hem) cu un *factor intrinsec* (FI), de forma Hem.FI, care facilitează transportul fierului în această formă la membrana apicală a enterocitului.

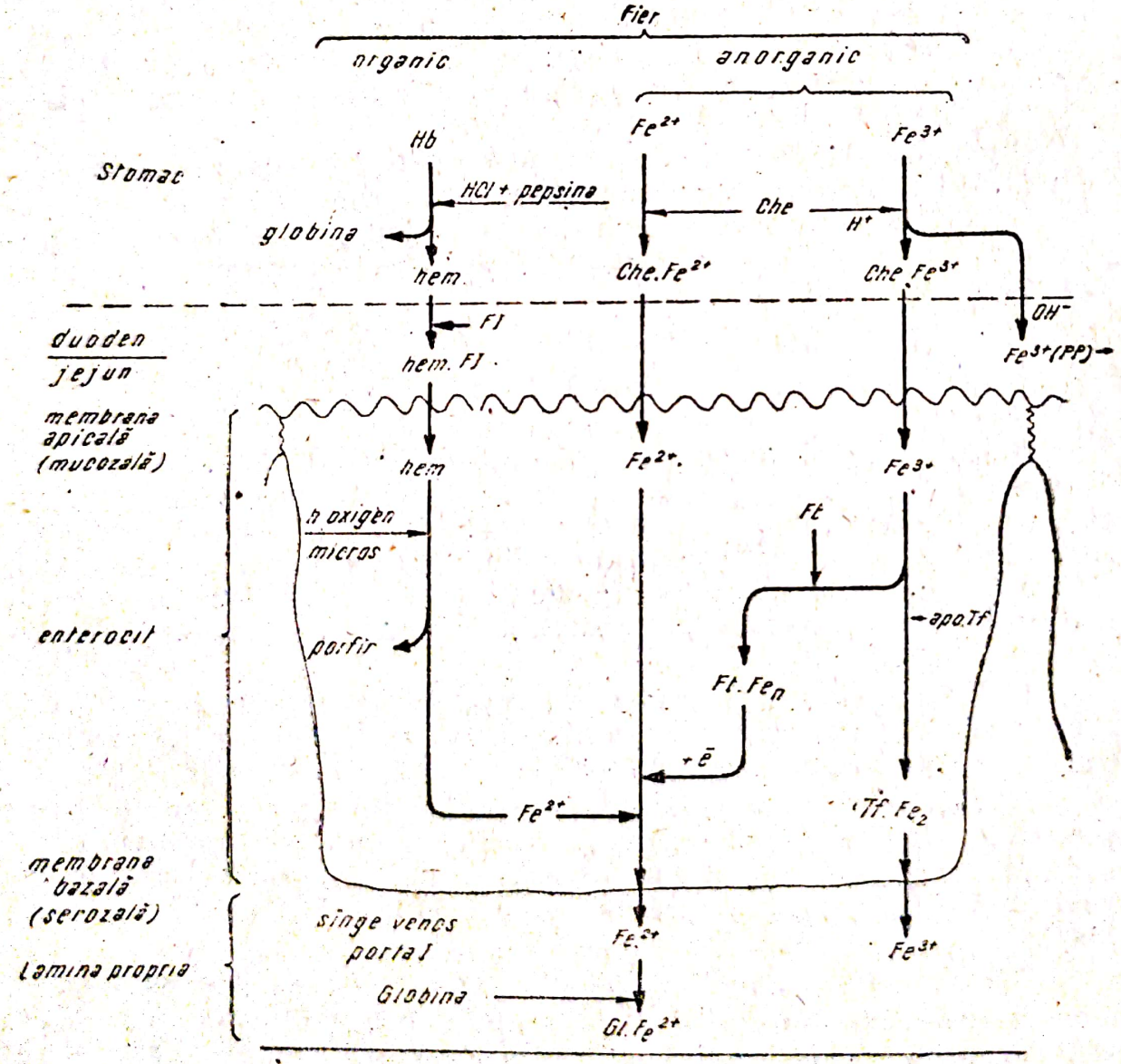


Fig. 15 — Schema asimilării fierului

Scanned with OKEN Scanner

Absorbția și transportul fierului la nivelul celulei epiteliale a jejunului nu reprezintă încă procese pe deplin lămurite, dar există dovezi experimentale că ele implică și etape active, la care participă și mecanisme de fosforilare oxidativă și de glicoliză.

Ionii feroși din lumen traversează membrana mucozală și citoplasma pînă ce ajung la membrana bazală a enterocitului, pe care o depășesc trecînd în sîngele venos portal. Aici, în prezența unor globine, formează complecși circulatori (Gl. Fe^{2+}) *(fig. 15)*.

De altfel, hemoxigenaza microzomală, din citoplasma enterocitului, eliberează fierul din hemtot sub forma sa redusă (Fe^{2+}), care intră în circuitul obișnuit al fierului anorganic redus *(vezi fig. 15)*.

Destinul fierului trivalent (Fe^{3+}) este mai complicat. O parte este captată în citoplasma enterocitară de aparatul feritinic, format din 24 de macromolecule de tip polipeptidic (Ft), care închid o cavitate în care pot fi stocate un număr *n* de atomi de fier (Ft. Fe_n). S-a evaluat că un aparat feritinic poate cuprinde 4000 de atomi de fier. O altă parte, de obicei componenta majoră de Fe^{3+} este preluată de transferine. Acestea reprezintă polipeptide apropiate ca structură de lanțurile de monomer ale feritinei, cu o masă moleculară de 77 000 daltoni (Ciba Geigy, 1979).

Pentru a deveni disponibil transportului prin membrana bazală fierul din aparatul feritinic trebuie să fie redus la forma feroasă (Fe^{2+}), care nemaiavînd afinitate pentru polipeptidele feritinei, disociază trecînd în cistosol și urmînd calea ionilor de acest fel *(vezi fig. 15)*. O dată cu expulzarea celulei epiteliale, care a migrat pînă în zona vîrfului vilusului, fierul stocat în feritină reintră în lumen.

Mișcarea ionului feric (Fe^{3+}) de la membrana apicală spre cea bazală are loc după un mecanism complicat de reglaj, la care participă transferinele. J. H. Ward a propus trei modele pentru principalele mecanisme ipotetice de transport al fierului prin enterocit cu ajutorul transferinelor (C. Iacob, 1985).

În figura 16 sînt redate schematic cele trei modele de transport propuse de J. H. Ward, care implică interacțiunea ionilor Fe^{3+} fie cu o apotransferină (apo.Tf) provenită din membrana serozală, fie cu una provenită din membrana mucozală (m. apo.Tf). Apotransferinele, avînd două *situs*-uri de legare a fierului, formează cu cîte doi ioni Fe^{3+} cîte un complex de transferină diferică, respectiv de tip $Tf.Fe_2$ în cazul apotransferinei apo. Tf și de tip $m.Tf.Fe_2$ în cazul apotransferinei m.apo.Tf. Aceste transferine diferice ajung la membrana bazală și pot elibera în sîngele venos portal ionul Fe^{3+}, pe calea *a* din $Tf.Fe_2$ și pe calea *b* din $m.Tf.Fe_2$. A treia cale *c* rezultă din interacțiunea apotransferinei apo.Tf. cu transferina diferică $m.Tf.Fe_2$, cu formarea transferinei diferice $Tf.Fe_2$ și eliberarea apotransferinei m.apo.Tf.

Transportul fierului de la membrana apicală spre cea bazală și, de aici, în sîngele venos portal este alimentat energetic de un mecanism metabolic activ, inhibat de anoxie sau de substanțe toxice.

Reglajul dintre stocare și transport se realizează în funcție de gradul de umplere a aparatului feritinic (M. Classen, W. Kurtz, 1984). La nivele serice normale de fier, aparatul feritinic este saturat. În urma unei carențe mai îndelungate de fier, se golește stocul de feritină, așa încît

Scanned with OKEN Scanner

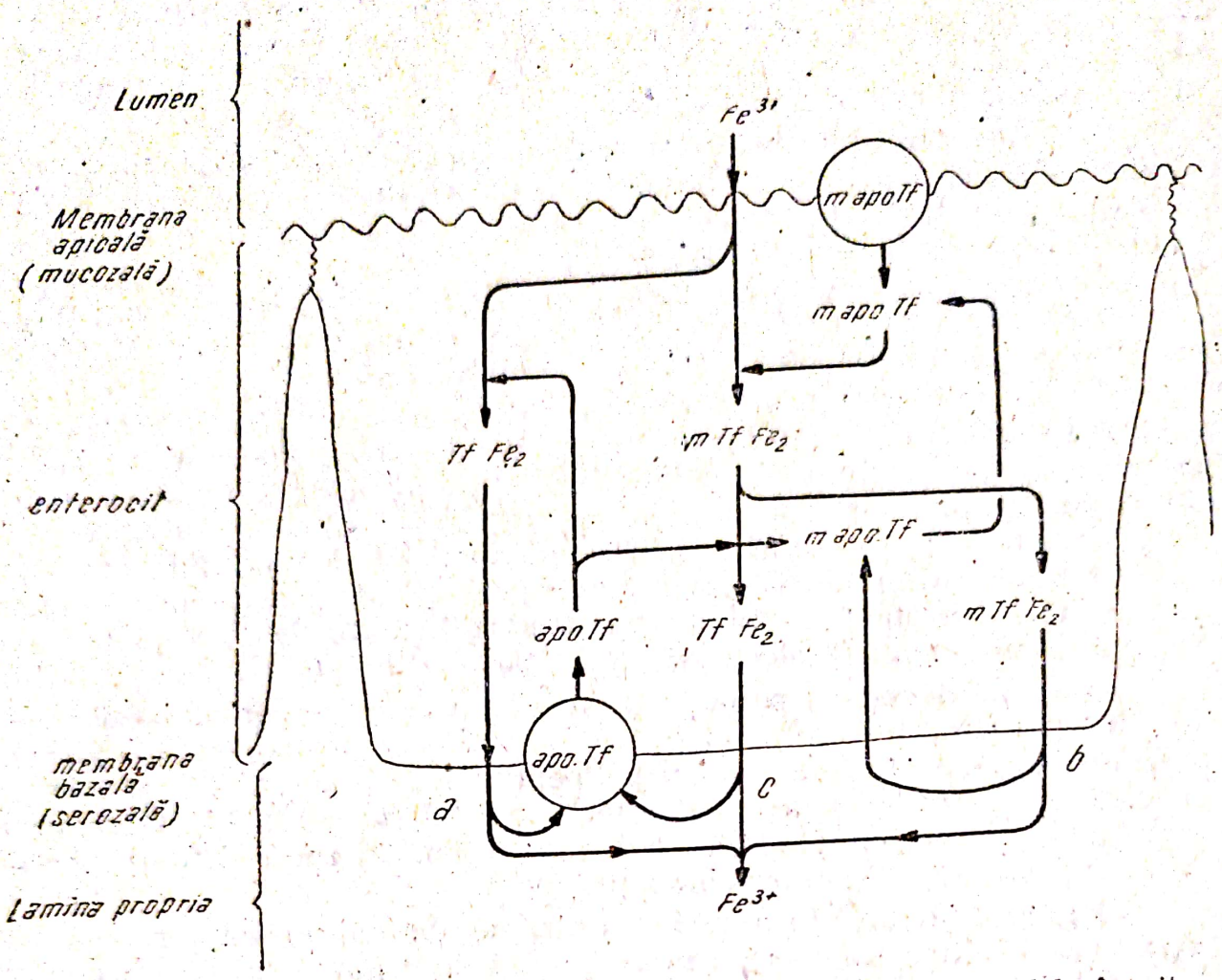


Fig. 16 — Căile de transport (după I. H. Ward, 1975) propuse ca modele în citoplasma enterocitului

transportul fierului cu ajutorul transferinei reprezintă procesul dominant. La o scădere bruscă a nivelului fierului în sînge (sîngerare masivă) are loc mai întîi golirea aparatului feritinic, fără modificarea vitezei de transport prin transferină.

Apărută încă înainte de naștere, capacitatea de absorbție a fierului din laptele matern este de 3 ori mai mare decît a fierului din laptele ce în ce mai repede cu vîrsta (F. A. Oski, 1981). Biodisponibilitatea fierului din laptele matern este de 3 ori mai mare decît a fierului din laptele de vacă și din formulele îmbogățite cu fier, în special la sugarul între a 2-a și a 4-a lună de viață.

2.8.4.3. *Magneziul, cuprul și zincul*

Magneziul, cuprul și zincul sînt elemente absorbite din alimente, în special la nivelul intestinului subțire, fiind implicate în metabolismul și reglajul celular, în special ca metalenzime.

În tabelul 9 sînt prezentate sintetic principalele caracteristici ale transportului și absorbției intestinale ale acestor ioni.

Scanned with OKEN Scanner

Dezvoltarea capacității de absorbție a acestor elemente este determinată de ritmul de maturare a funcțiilor hepatice, pancreatice, precum și a vilozităților intestinale.

2.9. Hormonii intestinali

Funcțiile digestive sînt adaptate permanent necesităților printr-un sistem complex de reglaj neuro-endocrin.

Mecanismul hormonal de reglaj își are în mare parte originea în celulele tractului intestinal.

În 1938, Feyster a descris un sistem de „celule clare" în intestin, pancreas și canale biliare, precum și în alte organe și sisteme cu rol endocrin și paracrin. Abia în 1963, Pearse, prin cercetări histochimice, a pus în evidență particularitățile comune ale acestor celule. Au fost puse în evidență caracteristicile morfo-funcționale ale celulelor, dintre care metacromazia, argirofilia și, în special, proprietatea de a decarboxila precursorii aminici, cum sînt DOPA sau 5-hidroxitriptofanul (5-HTP), ducînd la formarea de substanțe polipeptidice cu rol hormonal. Ele au fost înglobate într-un sistem denumit APUD (Amine Precursor Uptake Decarboxylation). Celulele acestui sistem au o origine comună embriologică, neuroectodermică (Piegès-Montpellier, 1955) și sînt dispersate în întreg organismul — sistem nervos, tract gastro-intestinal, glande endocrine, aparat urinar etc. Studii mai recente au dovedit că nu toate celulele sistemului APUD au proprietăți endocrine, iar, pe de altă parte, că există celule fără proprietățile caracteristice ale acestui sistem, dar care au capacitatea de a decarboxila precursorii aminici (Teodorescu Exarcu, 1982).

Aceasta a făcut ca Pearse să propună, în 1977, denumirea de *sistem neuro-endocrin difuz* sau *sistem peptidic difuz*, cu o componentă centrală (celulele din axul hipotalamo-hipofizar) și una periferică, diseminată în diferite organe, în special în tubul digestiv.

Pe baza unor caractere decelabile electronomicroscopic și imunochimic, s-a putut stabili corespondența dintre aceste substanțe și celulele care le produc.

Pentru unele dintre peptide nu s-au putut preciza celulele secretoare, iar rolul endocrin al multora dintre ele este slab manifestat, ceea ce a sugerat clasificarea în hormoni și candidați la hormoni.

Dezvoltarea tehnicilor de purificare a polipeptidelor hormonale și crearea unor modele experimentale care folosesc în mod predilect celule pancreatice umane au permis conturarea unor concepe noi asupra modului de acțiune cît și realizarea unei veritabile cartografii a receptorilor tubului digestiv (Vaysse, 1986).

Au fost puse în evidență, pînă în prezent, peste 35 de peptide cu activitate hormonală și aproximativ 18 tipuri de celule care le secretă, majoritatea fiind localizate în tractul gastro-intestinal (tabelul 10).

Scanned with OKEN Scanner

Celulele sistemului endocrin gastro-entero-pancreatic

Denumire	Localizare	Produs secretat
Celule enterocromafine		
EC_1	întreg tubul digestiv	Serotonină Kalicreină
EC_2	maximum duoden și antrul gastric, profunzimea glandelor Liberkühn	Bradichinină Motilină Substanța P
Celulele A	regiunea fundică, duoden, pancreas	Glucagon
Celulele B	pancreas	Glucagon, insulină
Celulele G	antrul gastric, duoden, glandele Liberkühn și Brunner	Gastrina
Celulele D, D_1 și D_2	întreg tubul digestiv,	Somatostatină VIP
	maximum duoden, pancreas	GIP (?) Gastrină Encefaline (?) Substanța P
Celule L (EG) („Large")	întreg tubul digestiv maximum duoden, ileon: — gl. Liberkühn, — gl. Brunner, — vilozități	Enteroglucagon
Celule S („Smaller")	duoden, jejun	Secretina Glicentină ?
Celule I (sau M)	duoden, jejun	Colecistokinină
Celule H (celule de tip D)	intestin subțire, colon	Pancreozimină sau Colecistokinină (CCKPZ sau CCK) VIP
Celule N	intestin	Neurotensină
Celule ECL (enterocromafinlike)	mucoasa fundică	Histamină ? Catecholamine ?

Legenda : VIP = *vasoactiv intestinal polypeptide*
GIP = *gastric inhibitory peptide*
CCKPZ = colecistokinină-pancreozimină
CCK = colecistokinină

Conceptul de hormon atribuit polipeptidazelor intestinale se datorează faptului că ele corespund criteriilor de încadrare și anume : sînt prezente în celulele formatoare, sînt eliberate la stimularea alimentară, avînd o activitate biologică specifică și care poate fi reprodusă dacă se injectează intravenos doze minimale, asemănătoare nivelelor circulante.

Celulele intestinale din acest sistem sînt de tip „receptor-secretor" (Fujita, 1980), activitatea lor fiind determinată de stimuli mecanici și biochimici din lumenul intestinal.

După tipul de eliberare a secreției, s-a propus o clasificare a celulelor sistemului peptidic gastro-enteropancreatic în :

— celule „deschise", localizate în mucoasa intestinală, stimulate atît de factorii locali cît și pe cale sanguină, care își varsă secreția în lumenul intestinal, influențînd direct celulele învecinate (acțiune para-

Scanned with OKEN Scanner

crină), sau străbat joncțiunea sinaptică și apoi acționează la nivelul receptorilor organelor țintă (acțiune neurocrină) ;

— celule „închise", ca de exemplu celulele din insulele Langerhans, care sînt stimulate pe cale sanguină și își varsă secreția în sînge (acțiune endocrină).

Originea hormonilor intestinali, atît în celulele tubului digestiv cît și în cele ale sistemului nervos autonom, sugerează ipoteza unei interacțiuni între cele două sisteme cu posibilă suplcere în cazul unor tulburări funcționale.

Întrucît modul de acțiune al hormonilor peptidici nu este pe deplin cunoscut și există încă nenumărate aspecte controversate legate de intervenția lor în patologie și posibilitatea folosirii în scop diagnostic și terapeutic, inclusiv la copil, cunoașterea acestora se impune ca o problemă de actualitate și de perspectivă.

Hormoni intestinali

Gastrina este primul polipeptid al cărui rol de hormon a fost presupus în 1902 de către Edkins. În 1964, Gregory și Tracy îl izolează în antral gastric, iar prin studii imunochimice și radioimunologice, în ultimii zece ani s-a realizat caracterizarea fizicochimică și sintetizarea lui.

Din punct de vedere chimic, este un peptid ce prezintă trei forme moleculare principale : — gastrina mică, formată din 17 aminoacizi, — gastrina mare, compusă din 34 aminoacizi și — minigastrina care are 14 aminoacizi.

Locul de formare este reprezentat de glandele pilorice, antrale și ale duodenului proximal. Este decelată în antrul fetal la 12 săptămîni și nu trece bariera placentară.

În ambele zone, gastrina 34 este precursorul gastrinei 17, care reprezintă 90% din gastrina totală antrală.

Acțiunile fiziologice sînt bine studiate :

— Stimulează secreția acidă a stomacului prin intermediul histaminei. Gastrina 17 este de 5 ori mai activă decît gastrina 34, are timp de viață mai scurt și este componenta majoră care determină secreția postprandială.

— Stimulează secreția pepsică, mai activ la sugar decît la copilul mare. S-a notat o creștere a concentrației de la 5 pînă la 10 ori după primul supt la nou-născut (Euler A. R., 1977) iar la sugar nivelele bazale sînt de peste două ori mai mari decît la copilul mare.

— Participă la reglarea motricității tubului digestiv, crescînd tonusul sfincterului esofagian inferior.

— Favorizează sinteza proteinelor și multiplicarea celulelor intestinale și crește debitul vascular splanhnic, ceea ce îi conferă un rol trofic de menținere a integrității histologice a intestinului (Delathe, 1979).

Stimularea se realizează fie prin contactul chimic cu alimentele ajunse la nivelul antrului, fie pe cale reflexă vagală. Se admite că are loc o creștere a secreției prin distensie antrală și printr-o rație bogată în proteine, în special aminoacizi de tipul glicinei, serinei, alaninei ș.a.

Inhibiția se realizează printr-un mecanism de retrocontrol reprezentat de scăderea sub 2 a pH-ului la nivelul antrului. Un efect inhibitor mai este exercitat de alți hormoni intestinali ca secretina, GIP, VIP și unele prostaglandine (Lebenthal E., 1981).

Scanned with OKEN Scanner

Trecerea gastrinei prin bariera placentară este implicată în producerea stenozei hipertrofice de pilor (Werlin S. L., 1978) iar secreția celulelor tumorale insulare nôn β sau gastrinoamele sînt responsabile de creșterea secreției gastrice și de apariția ulcerațiilor în sindromul Zollinger-Ellison.

Secretina

Rolul secretinei în fiziologia pancreatică este menționat în 1825, dar purificarea ei și stabilirea structurii chimice au fost realizate în 1959 de Jorpes și Mutt.

Polipeptid bazic cu 27 de resturi aminoacizi, are secvențe comune de aminoacizi și funcții biologice asemănătoare cu glucagonul, VIP și GIP ceea ce sugerează originea lor dintr-un același hormon ancestral.

Locul de formare este duodenul și în mai mică măsură ileonul, secretina fiind produsă de celule „S" (smaller) de la baza vililor și din porțiunea superioară a criptei. La naștere, celulele S au capacitate secretorie asemănătoare cu cele ale copilului mare și adultului.

Acțiunile fiziologice se exercită în special asupra pancreasului, prin fixarea specifică la nivelul receptorilor membranei acinilor. Stimulează secreția de apă și bicarbonat prin intermediul AMP-ului ciclic. Această acțiune se manifestă în condițiile unei celule intacte și este potențată de colecistokinină (CCK). S-a mai pus în evidență un efect coleretic, precum și inhibarea secreției gastrice (Swith, 1983).

Stimularea se produce la contactul cu chimul acid, prin scăderea pH-ului duodenal sub 4,5. Peptonele, acizii aminați și grăsimile alimentare cresc secreția de hormon.

Inhibiția are loc la pH duodenal peste 4,5, precum și în prezența tripsinei și a somatostatinei.

S-a constatat o scădere a nivelelor de secretină în boala celiacă și se pare că este o cauză a reducerii secreției exocrine pancreatice în această afecțiune.

Regenerarea mucoasei intestinale sub dieta glutenoprivă este însoțită de revenirea la normal al secretinei.

Colecistokinina-pancreozimina (CCKPZ sau CCK)

Pentru prima dată, în secolul trecut, Claude Bernard observă creșterea secreției acizilor biliari după instilarea de acid clorhidric în duoden. Semipurificarea a fost realizată de Crick în 1949, iar identitatea între colecistochinină și pancreozimină a fost luată în discuție de Mutt și Jorpes în 1964 cînd a fost stabilită și structura polipeptidică.

Au fost descrise două forme, una cu 33 de aminoacizi și o a doua cu 39 aminoacizi. S-a precizat că cei cinci aminoacizi de la terminația COOH a gastrinei sînt identici cu cei ai CCK. Activitatea este legată de integritatea pozițiilor 9, 29 și 31 în care se găsesc reziduuri de metionil ușor oxidabile.

Este unul din cei mai heterogeni hormoni intestinali existînd forme caracteristice fiecărei specii și variante hormonale în cadrul aceleiași specii, cu acțiuni biologice diferite.

Este produsă în intestin, la nivelul duodenului și al jejunului proximal, precum și în plexul mezenteric, de către celulele H. De asemenea este formată și în sistemul nervos central în regiunea neocorticală, unde

Scanned with OKEN Scanner

există cea mai mare cantitate de CCK din organism, în nervii aferenți vezicii urinare și ai regiunii distale a uterului.

Dintre acțiunile mai bine studiate, se citează stimularea secreției pancreasului exocrin prin fixarea pe un receptor specific al membranei acinilor. Sucul rezultat este în cantitate mică, vîscos și foarte bogat în enzime proteolitice, lipolitice și osmoreglatoare. Ar exercita și un rol trofic asupra pancreasului. Diminuă tonusul gastric, încetinește evacuarea stomacului și reglează contracțiile vezicii biliare, ale sfincterului Oddi și ale jejunoileonului.

Alături de gastrină, stimulează eliberarea insulinei în pancreas.

Reglează apetitul, eliberarea lui în sînge fiind semnalul de saţietate. Stimularea secreției de CCK se face prin contactul direct cu chimul bogat în acizi grași, peptide, acizi aminați (valină, metionină, fenilalanină ș.a.).

Distensia jejunală, ca și stimularea vagală, joacă un rol secundar.

Inhibarea poate avea loc în prezența tripsinei.

În boala celiacă netratată, dozarea CCK după administrarea unui prînz gras a pus în evidență nivele sanguine scăzute. Se presupune că durerile postprandiale în sindromul de colon iritabil sînt determinate de răspunsul exagerat al organelor țintă la eliberarea de CCK, un rol important jucîndu-l exacerbarea contracțiilor colonului distal.

Peptidul inhibitor gastric (gastric inhibitory peptide, GIP)

Identificat de Brown în 1971 ca o peptidă insulinotrofică glucozodependentă.

Polipeptid cu lanț unic format din 43 de aminoacizi, aparține familiei glucagonice.

Au fost izolate două forme din care cea cu greutate moleculară mai mică este cea activă, a doua fiind precursorul hormonal.

Locul de formare este în celulele K ale mucoasei duodenale și, în mai mică măsură, ale celei jejunale.

Rolul fiziologic cel mai important este cel de stimulare a secreției insulinice.

Pornind de la observația că administrarea glucozei *per os* produce un răspuns insulinic mai puternic decît cel la administrarea intravenoasă, s-a emis ipoteza stimulării secreției la nivel intestinal a unei substanțe de tip incretinic (cu rol de hormon care stimulează secreția altor hormoni).

Acest proces complex presupune un ax enteroinsular prin care factorii duodenali stimulează secreția internă a pancreasului, pînă în prezent fiind încadrați în această categorie GIP și neurotensina.

GIP este dependent de concentrația sanguină de glucoză. La copil, la concentrații ale glicemiei mai mici de 90 ml/100 ml, GIP nu stimulează secreția de insulină.

Nu a fost demonstrată la om o acțiune glucagonotropă.

Se pare că inhibă acțiunea secretagogă a histaminei și gastrinei.

Stimularea se realizează de către chimul alimentar, înregistrîndu-se un răspuns bifazic. La o alimentație bogată în glucide și grăsimi se înregistrează un prim croșet la 45 minute, dat de componenta gastrică, și al doilea la trei ore, corelat cu ingestia de grăsimi.

La nou-născut, administrarea de lapte produce o creștere a nivelului sanguin, în special după 6—10 zile de viață.

Scanned with OKEN Scanner

S-a pus în evidență un control prin *feed back* al GIP-ului pentru grăsimi dar nu și pentru glucide.

S-a emis ipoteza implicării GIP în hiperinsulinismul reactiv.

În diabetul juvenil, nivelul sanguin al GIP este ridicat, dar nu se constată o creștere suplimentară la administrarea unui prînz care conține toate principiile nutritive.

Obezitatea este asociată cu concentrații crescute de GIP sanguin.

În boala celiacă netratată, nivelul sanguin este scăzut după administrarea unui regim standard. Același stimul produce un răspuns normal în fibroza chistică de pancreas.

Candidați la hormoni

Dintre numeroasele substanțe identificate, ne vom referi numai la acelea a căror acțiune fiziologică asupra digestiei este confirmată sau care sînt implicate în patologia digestivă a copilului.

Polipeptidul intestinal vasoactiv VIP (vasoactiv intestinal polypeptide).

Rolul VIP ca hormon circulator este controversat.

Multiplele acțiuni exercitate în organism ca și timpul de înjumătățire scurt, situarea sa la interferența între sistemul endocrin și nervos sugerează că este un neurotransmițător (Turnberg M. D., 1984).

Structura chimică a fost stabilită pe substanța extrasă din intestinul de porc. Are 28 aminoacizi cu secvențe asemănătoare altor hormoni (GIP, secretina). Studii de imunochimie arată că granulele peptidergice din celulele fibrelor nervoase eferente sînt nonadrenergice, noncolinergice.

Locul de formare este reprezentat de celulele D_1 din intestinul subțire, precum și de celulele plexurilor nervoase, gastro-intestinale și de celulele sistemului nervos autonom și central. S-a mai pus în evidență în extractele de plămîn și placentă. Se consideră că toate celulele producătoare de VIP sînt neuroni specializați.

Asupra tubului digestiv, acțiunea VIP se manifestă prin inhibarea secreției gastrice, mărirea secreției de bicarbonat și apă a pancreasului și creșterea secreției intestinale mediate de AMP ciclic (adenozin monofosfat ciclic). Stimulează secreția de insulină și mai ales de glucagon.

Nu este pe deplin dovedit că intervine în motilitatea tubului digestiv. Se presupune că ar avea aceeași acțiune ca și secretina, suplinind-o în situații speciale.

Potențează glucogenoliza și lipoliza (Smith, 1981).

Intervine și asupra altor organe producînd dilatarea patului vascular pulmonar, coronar și cerebral. Este bronhodilatator și mărește capacitatea de contracție a miocardului.

Înțărcarea, la animal, duce la o creștere bruscă de VIP. Nu se cunoaște comportarea VIP la nou-născut ; acțiunea sa după vîrsta de un an este asemănătoare cu cea de la adult.

Stimularea și inhibiția sînt cunoscute în stările patologice majore care au adus, în ultima perioadă, date suplimentare privitor la mecanismul de acțiune al VIP.

Se consideră că este implicat în sindromul sever de diaree apoasă sau în holera pancreatică (sindromul Verner-Morrison) determinat de tumora pancreatică a celulelor nonbeta etichetate ca secretoare de VIP (VIP-oame). VIP determină, prin intermediul AMP ciclic, secreție cres-

Scanned with OKEN Scanner

cută intestinală cu hipokaliemie și aclorhidrie consecutivă. La copii se întîlnește creșterea concentrației de VIP în ganglioneurinom și ganglioneuroblastom. Dozarea de VIP în astfel de situații permite aprecierea eficienței rezecției tumorii și sesizarea timpurie a apariției metastazelor.

În holeră, se presupune că acțiunea paracrină a unui grup de hormoni intestinali — VIP, GIP, bombesina, substanța P ș.a. — perturbă transportul intestinal al apei, favorizînd diaree apoasă, mecanism realizat prin toxina holerică. Un mecanism secundar nu a fost pus în evidență în alte diarei acute sau cronice.

O diminuare de VIP intratisular s-a constatat în maladia Hirschsprung (Dupont C., 1977).

Polipeptidul pancreatic (PP)

Substanță polipeptidică formată dintr-un lanț drept de 36 aminoacizi, este produs de celulele PP ale pancreasului, la mamifere. La om se presupune că activitatea maximă este deținută de celulele PP ale capului pancreasului, dovada făcînd-o creșterea nivelelor de polipeptid în carcinomul de cap de pancreas și în diabetul zaharat. La făt au fost găsite celule PP în antrul gastric, duoden și jejun, ele dispărînd în copilăria timpurie.

Localizarea exclusivă în pancreas a PP și nu în celulele intestinale este argumentată și prin concentrațiile normale găsite la copiii cu celiachie spre deosebire de nivelul scăzut la cei cu fibroză chistică de pancreas.

În nesidioblastoza pancreatică a sugarului, urmare a creșterii numărului de celule PP, nivelurile de polipeptid sînt foarte ridicate, instalîndu-se tulburări intestinale.

Rolul fiziologic cel mai important este acela de diminuare a secreției pancreasului și a concentrației de biocarbonat și enzime. S-a dovedit că polipeptidul P inhibă efectul de stimulare exercitat de aminoacizii administrați în intestin prin sondă nasojejunală, în special la sugari.

Aceasta sugerează prezența unei axe entero-pancreatice la care ne-am mai referit, în care substanțe din sistemul peptidic difuz, din care și PP, dețin rol de mediere a secreției pancreatice în funcție de momentul digestiei și tipul de hrană. Un rol important este cel de inhibare a secreției de motilină și de favorizare a relaxării colecistului și a căilor biliare.

Vagotomia conduce la scăderea secreției polipeptidului pancreatic la stimulii alimentari din tractul gastro-intestinal sugerînd medierea vagală a ratei de sinteză a acestuia.

Glucagonul intestinal sau enteroglucagonul (glucagon like immunoreactivity — GLI) este o substanță cu structură asemănătoare cu a glucagonului pancreatic dar nu s-a putut identifica exact configurația moleculară.

Este sintetizat de celulele alfa situate în ileonul terminal și colon.

I se atribuie un rol în motilitatea intestinală — încetinește tranzitul intestinal — precum și o funcție trofică asupra celulelor mucoasei intestinale, stimulînd creșterea celulelor și facilitînd astfel mărirea suprafeței de absorbție.

Nivelele de glucagon intestinal cresc în primele săptămîni de viață atît la nou-născutul la termen cît și la cel prematur, curba de creștere rapidă are loc în momentul instruirii unei alimentații orale sistematice cu

Scanned with OKEN Scanner

lapte. La nou-născuții cu nutriție parenterală, concentrațiile sanguine sînt foarte scăzute.

Stimularea este realizată în special de aportul oral de glucoză și de trigliceridele cu lanț lung și mediu.

Nivelele crescute de enteroglucagon au fost puse în evidență la copiii cu boală celiacă netratată.

Motilina, peptid identificat în extractele brute de CCK, este secretată de celule enterocromafine (EC) localizate în mucoasa duodenală, iar la copilul mare și în mucoasa gastrică și jejunală.

Motricitatea intestinală la sugar și copilul mic ar fi reglată în special de motilină, somatostatină și polipeptidul pancreatic. Se presupune că în ciclul motricității intestinale, denumit și *„complex motor migrant"* (CMM), compus din repaus complet (faza I), contracție neregulată (faza a II-a), contracție maximală și regulată (faza a III-a), motilina ar interveni predilect pe ultima fază și ar avea un rol de *„modulator pozitiv al orologiului intestinal"* (Razè, 1986). Alți hormoni intestinali — CCK neurotensina — pot interfera cu motilina dezorganizînd CMM, în special la nivelul intestinului distal (Cecil, 1985).

Nivelul sanguin al motilinei este crescut la sugar dar nu a fost stabilită semnificația fiziologică a acestui fapt.

Stimularea este realizată de aportul crescut de grăsimi iar glucoza, în special cea administrată pe cale orală, inhibă producerea motilinei. Regimurile standard amestecate nu modifică semnificativ nivelul sanguin al motilinei, în timp ce acidifierea duodenală, în special la sugar, produce o încetinire a evacuării gastrice (tabelul 11).

Tabelul 11

Rolul fiziologic al diferiților hormoni gastro-entero-pancreatici

Funcția	Acțiuni	
	stimulare	în inhibiție
Secreția gastrică acidă	gastrina metencefalică	GIP
Secreția pancreatică exocrină — apă și bicarbonați — enzime — chimotripsinogen Secreția pancreatică endocrină — insulina (calea entero-insulară)	secretina CKP chimodenină GIP neurotransmițători	polipeptid pancreatic
Motilitate — vezicula biliară — gastrointestinală — contracție sfincter esofag inferior și a antrului — evacuare gastrică — motilitate-intestinală	CKP gastrina motilina motilina CKP	polipeptid pancreatic secretină, GIP, glucagon

Scanned with OKEN Scanner

Somatostatina face parte din peptidele ce își au originea atît în celulele intestinale cît și în cele nervoase.

Este un tetradecapeptid ciclic produs de celulele D din stomac, intestinul proximal și pancreas, precum și de celulele din hipotalamus și alte formațiuni ale sistemului nervos.

Denumirea derivă de la funcția inițial pusă în evidență, de inhibare a eliberării hormonului de creștere.

Secreția somatostatinei este controlată atît pe cale vagală cît și pe cale adrenergică.

Are un efect inhibitor asupra majorității hormonilor digestivi, în special asupra secretinei, gastrinei și CCK și inhibă — prin acțiune directă — secreția gastrică și pancreatică, precum și secreția de insulină și glucagon (Bonfils A., 1986). S-a pus în evidență în modelele experimentale o diminuare a absorbției principiilor nutritive cu excepția apei și electroliților. Mai intervine în activitatea mioelectrică a tubului digestiv, modul de acțiune nefiind pe deplin elucidat, în special la copil.

Multiplele acțiuni exercitate atît asupra reglatorilor funcțiilor gastrointestinale cît și direct asupra proceselor digestive, deschid posibilitatea folosirii somatostatinei în diagnosticul și tratamentul unor afecțiuni.

Peptide ca *bombesina, neurotensina, encefalinele* nu au un rol bine conturat în fiziologia absorbției și digestiei la copil, acțiunea în reglarea motricității colonului fiind sugerată de date experimentale recente.

Substanța P, larg răspîndită în țesutul nervos și în intestin, a fost pusă în evidență în titruri ridicate la sugarii și copiii cu neuroblastoame, punînd în discuție o origine comună a substanței P cu 5 hidroxitriptamina.

Se presupune că locul de formare din intestin este reprezentat de plexul Auerbach iar în sprijinul acestei supoziții vine absența substanței P în sîngele copiilor cu boală Hirschsprung.

Recent au mai fost izolate și alte substanțe ca *Peptid Histidin Metionina* (PHMetionina), *neuropeptidul Y* (NPY), *Peptid YY* (PYY), *substanța K, Galanina* ș.a.

Datele de pînă acum nu permit încă încadrarea lor în schema de reglaj neurohormonal a funcțiilor digestive.

Domeniul hormonilor intestinali continuă să fie amplu investigat prin tehnicile moderne radioimunologice, imunocitochimice și de microscopie electronică, ceea ce va permite o descifrare mai amplă și mai exactă a multor procese de fiziologie și patologie digestivă la copil. Pe de altă parte, folosirea lor ca agenți farmacologici deschide perspectiva întrebuințării în terapeutică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALBERTS B., BRAY D., LEWIS J., RAFF M., ROBERTS K., WATSON J. D. — *Molecular Biology of the Cell,* Garland Publishing Inc., New York, London, 1983.
2. ANDERSON C. M., BURKE V. — *Paediatric Gastroenterology,* Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1975, cap. 4, p. 125—166.
3. ANTONOWICZ T., LEBENTHAL E. — Developmental Pattern of Small Intestinal Enterokinase and Disaccharidase Activity in the Human Fetus, *Gastroenterol.,* 1977, 72, 1 299—1 303.

30. HERNELL O., BLÄCKBERG L., OLIVECRONA T. — Human Milk Lipases, în *Textbook of Gastroenetrology and Nutrition in Infancy* (red. Lebenthal E.), Raven Press, New York, 1981, cap. 32, p. 347—354.
31. IACOB C. — Gastroenterologie, în *Tendințe moderne în pediatrie*, (red. Maiorescu M.), Ed. Medicală, București, 1982, p. 129—170.
32. JANSEN-GOLDMAN S., ENGELHARD J. — Intractable diarrhoea in a boy with vasoactive intestinal peptide producting ganglioblastoma, *Pediatrics*, 1977, 59, 710—716.
33. JOHNSON L. R. — New Aspects of the Trophic Action of Gastrointestinal Hormones, *Gastroenterology*, 1977, 72, 788—792.
34. JOHNSTON D. I., BLOOM S. — Plasma Glucagon Levels in the Term Human Infant and the Effect of Hypoxia, *Arch. Diseases in Childhood*, 1973, 48, 451—454.
35. JOHNSTON D. I., BROOK S., CHARLES G. D. — *Gastrointestinal endocrinology, Hormone and Carbohydrate Metabolism*, Blackwell Scientific, Oxford, London, Melbourne, Boston, 1981, p. 565—578.
36. KRETSCHMER N. — Gastrointestinal and Immunologic Development, *Pediatrics*, 1985, 75, Suppl., 187—188.
37. LEBENTHAL E. — The use of Polymers of Glucose in early Infancy and Lactose Intolerance, în *XVII-th International Congress of Pediatrics*, Manila, Philippines, 1983, p. 495.
38. LEBENTHAL E. — Impact of Digestion and Absorption in the Weaning Period on Infant Feeding Practice, *Pediatrics*, 1985, 75 (Suppl.), p. 207—212.
39. LEBENTHAL E., LEE P. C. — Development of Functional Response in Human Exocrine Pancreas, *Pediatrics*, 1980, 66, 556—558.
40. LEBENTHAL E., LEE P. C., HEITLINGER L. — Impact of Development of the Gastrointestinal Tract of Infant Feeding., *J. Pediatr.*, 1983, 102, 1—9.
41. LEHNINGER A. L. — *Principles of Biochemistry*, Worth Publishers Inc., New York, 1982, p. 688.
42. LEVIN M. J. — Récepteurs des molécules régulatrices du tractus digestif, *Méd. et Hyg.*, 1986, 44, 417—422.
43. MAIORESCU M. — *Tendințe moderne în pediatrie* (sub red.), Ed. Medicală, București, 1982.
44. MAIORESCU M., IACOB C. — *Nutriția pediatrică*, Ed. Medicală, București (sub tipar).
45. MĂRGINEANU O., MIU N. — *Oligometalele în biologie și patologie*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1984.
46. MOBASSALEH M., MONTGOMERY R. K., BILLER J. A., GRAND R. J. — Development of Carbohydrate Absorption in the Fetus and Neonate, *Pediatrics*, 1985, 75 (Suppl.), 160—166.
47. NICOLAEVSKAYA V. R., CHERNIKOV P. M. — Activita of lysosomal proteinases and lyposomes of the small intestine in postnatal ontogenesis, *Biul. Experim. Biologhii i Meditiny*, 1985, 100, 139—142.
48. OSKI F. A. — Development of the Small Intestine's Capacity, to Absorb Iron and Folic Acid, în *Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy* (red. Lebenthal E.), Raven Press, New York, 1981, cap. 52, p. 611—614.
49. PEARSE A., POLAK J. M., BLOOM S. R. — The newer gut hormones physiology and clinical aspects, *Gastroenterology*, 1977, 72, 746—761.
50. PETRITSCH W., LEB G., PRISTAUTZ H., PASSATH A. — Gastrointestinale Hormone, DIA-GM, 1986, 7, (5), 24—31.
51. POPESCU V. — *Tratat de pediatrie* (sub red.), Ed. Medicală, București, 1985, p. 559.
52. PRIȘCU R., POPESCU V., PALICARI G. — Tendințe actuale în profilaxia și tratamentul rahitismului carențial, *Pediatria* (Buc.), 1976, 25, 261—266.
53. ROGERS I. M., DAVIDSON D., LAWRENCE J. — Neonatal secretion of gastrin and glucagon, *Arch. of Diseases in Childhood*, 1974, 49, 796—801.
54. ROGERS I. M., DRAINER I. K., MOORE M. — plasma gastrin in congenital hypertrophic piloric stenosis, *Arch. of Diseases in Childhood*, 1975, 50, 461—471.
55. ROY C. C. — Unstirred Water Layer and Epithelial Brush Border Absorption of Fatty Acids and Medium-Chain Triglycerides in Premature and Full-Term Infants, în *Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy* (red. Lebenthal E.), Raven Press, New York, 1981, cap. 45, p. 483—492.

Scanned with OKEN Scanner

3. SCAUNELE NORMALE ŞI PATOLOGICE LA COPIL

Maria Stănescu

3.1. Scaunele normale

Scaunul conține un amestec de substanțe de secreție și excreție ale tubului digestiv, resturi de alimente nedigerate și/sau malabsorbție, floră microbiană, material de descuamație epitelială a tubului digestiv.

Examinarea scaunelor se face prin studiu macroscopic, microscopic și, în studiile de finețe, examen chimic cantitativ.

3.1.1. — **Meconiul** — primul scaun al nou născutului este constituit din material epitelial intestinal de descuamare, mucus, suc pancreatic, bilă și lichid amniotic, cu fire de lanugo și resturi de vernix caseosa.

Meconiul nu are miros, este de culoare verde-cenușiu, pînă la negricios și consistent, uneori moale, dar format, conține mucus aderent și translucid, maroniu (mucus colonic, fiziologic).

Peste 90% din nou-născuții sănătoși elimină meconiul în 24 ore după naștere ; aproximativ 8% îl elimină în primele 12 ore. Apariția meconiului în lichidul amniotic reprezintă un semn important de suferință fetală.

Cantitatea meconiului eliminat de nou-născutul normal are mari variații individuale : între 60—200 grame. Conținutul în apă reprezintă 74,9±2,1% din greutatea meconiului (valoare semnificativ constantă la determinările efectuate în studii numeroase, în diferite zone geografice) ; pH-ul este slab acid. Examenul chimic evidențiază glicoproteine mucoase (80,9% din greutatea uscată), rezistente la proteoliză, conținînd : galactoză, fucoză, acid sialic, serină, prolină, glicină, alanină, valină ; lipide (8% din greutatea uscată) reprezentate de acizi grași liberi și esterificați, colesterol, steroizi ; pigmenți biliari (1 mg bilirubină la 1 g greutate uscată) ; minerale (Na, K, Ca, Mg, P, Cu și Fe) ; enzime (fosfataze, tripsină, dizaharidaze, enterochinază și, discutabil, amilază) ;

Sub aspect bacteriologic, meconiul este steril. În 76% cazuri, rămîne steril în primele 10 ore după primul prînz administrat nou-născutului.

Odată cu primele prînzuri se face tranziția de la meconiu la fecalele normale. Momentul apariției fecalelor normale este descris la minimum 1 zi 7 ore și maximum 5 zile 11 ore după naștere, timp în care se face

și colonizarea microbiană a nou-născutului în cadrul căreia se dezvoltă flora intestinală normală, scaunele nemaifiind sterile.

3.1.2. —**Aspectul scaunelor la sugarul normal alimentat natural.** În mod obișnuit, sugarul sănătos are 3—4 scaune pe zi pînă la vîrsta de 1 lună, și 2—3 scaune pe zi în următoarele 6 luni. Culoarea lor este maron-gălbuie, cu ton galben strălucitor predominant. Expuse la aer, capătă la suprafață culoarea verde, prin oxidarea bilirubinei, formînd biliverdină, aspect ce nu trebuie considerat patologic. Odată cu dezvoltarea florei bacteriene normale din lumenul colonic, bilirubina este convertită în stercobilină, care dă nuanță brună scaunelor. În caz de accelerarea tranzitului la sugari, transformarea poate fi insuficientă și bilirubina colorează scaunele în galben.

Consistența scaunelor în alimentația naturală este moale, cu aspect legat, comparabil cu cel al „jumărilor de ouă". Uneori aspectul este cremos, sau granular noroios. Mirosul este acrișor, reacția acidă.

În unele cazuri, scaunele au aspect apos, sînt spumoase, verzui, emise în jet, cu frecvență crescută, ritmate de mese. Ele sînt precedate de colici abdominale, ce apar de obicei în timpul suptului. În mod brusc, sugarul lasă sînul, devine agitat, își freacă picioarele și, după un scurt timp emite scaunul descris mai sus. Apoi se liniștește și își reia suptul.

Această „diaree la sîn" manifestată la un sugar cu stare de nutriție bună, cu o curbă ponderală ascendentă și fără alte semne patologice, poartă numele de „diaree postprandială". Cauza ei nu este încă precizată. La unii sugari, este posibil relaționată cu cantitatea mare de lactoză din laptele uman. O cantitate de lactoză, nehidrolizată, ajunsă în colon, suferă procese de fermentație sub acțiunea bacteriilor, cu declanșarea scaunelor apoase, explozive. „Diareea la sîn" nu este considerată o boală și în nici un caz nu trebuie întreruptă alimentația la sîn. Introducerea unor regimuri alimentare și aplicarea unor tratamente antidiareice constituie greșeli grosolane, care duc la înțărcarea sugarului.

3.1.3. — **Aspectul scaunelor la sugarul normal, alimentat artificial.** Cea mai proeminentă diferență, față de scaunele sugarului alimentat la sîn, este culoarea. Aceasta variază de la alb-gălbui, pînă la cenușiu cu nuanță neagră ; culoarea cel mai frecvent întîlnită este cea galben-aurie. Se consideră că diferențele de culoare sînt în legătură cu calitatea și cantitatea de grăsimi, proteine și glucide din formulele de lapte ingerate de sugarul cu alimentație artificială. Consistența este tare ; scaunele sînt „formate", așa cum niciodată nu se întîlnesc în alimentația naturală. Uneori au aspect granulat. pH-ul este aproape alcalin, în jur de 7. Dacă laptele folosit are o formulă apropiată de cea a laptelui matern, pH-ul este ușor acid, dar totdeauna mai puțin acid decît pH-ul scaunelor din alimentația naturală. (Tabel 12).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 12

Comparație între scaunele sugarului alimentat natural și artificial
(după Monotobu-Furukawa — 1983)

Alimentația naturală	Alimentația artificială
— miros — puternic acid	— fecal-dezagreabil
— consistență — moale	— tare
— culoare — galben-strălucitor	— alb-gălbui pînă la cenușiu
— aciditate — pH 4—6	— pH 6—7
— frecvență — 2—3 pe zi	— 1—2 pe zi
— floră microbiană — aproape monomorfă : lactobacilus bifidus	— polimorfă : B. bifidus, E. coli, enterococ, bacteroide

3.1.4. — **Aspectul scaunelor după diversificarea alimentației sugarului sănătos.** După vîrsta de 4 luni, odată cu diversificarea alimentației, sugarul emite 1—3 scaune pe zi, consistente, de culoare galben-aurie.

După vîrsta de 1 an, scaunele sînt de culoarea, forma și consistența scaunelor emise de adult : cilindrice, cu consistență de pastă tare, culoare brună, miros caracteristic, „fecal".

Alimentația modifică aspectul scaunelor la copilul sănătos ; acest fenomen nu trebuie confundat cu stările patologice ale tubului digestiv. Astfel, alimentația bogată în hidrocarbonate (făinoase, dulciuri) determină culoarea galbenă și mirosul acid, cea hiperproteică — culoarea brună și mirosul putrid. La sugar, alimentația cu cantități mari de lapte, sau concentrații prea mari de lapte în primele luni de viață (exces de proteine din laptele de vacă) determină culoarea cenușiu-deschisă, pînă la alb, aspectul uscat, chitos, sfărîmicios, mirosul fetid și pH-ul alcalin. La sugarul subalimentat, pot apare scaunele „de foame", negricioase, cu nuanțe verzi, de consistența gudronului, mici cantitativ, cu miros fad.

3.1.5. — **Examenul microscopic al scaunelor normale la copil.** Ca și la adult, scaunele normale ale copilului au o compoziție variabilă, în funcție de regimul alimentar : fibre musculare, grăsimi, amidon, celuloză. *Fibrele musculare* sînt foarte rare în mod normal ; au culoare galben brună ; forma ovală și dispariția striațiilor (transversale și longitudinale) atestă faptul că sînt digerate. *Grăsimile* evidențiate prin coloratia Sudan III sînt galben-portocalii. Conținutul în grăsimi este scăzut în scaunele normale, ele apărînd sub formă de picături (trigliceride) sau sub formă de ace fine, lungi (acizi grași). *Amidonul,* evidențiat cu soluție Lugol concentrată, apare în cantități mici, sub formă de amidon intracelular (exemplu : în celule de cartof) sau extracelular, amorf, cu aspect de pată. *Celuloza* digestibilă apare sub formă de celule mari, ovoide, conținînd amidon (celuloza din morcov, cartof), în cantități mici în scaunele normale. Celuloza nedigestibilă apare sub formă de peri vegetali, spori etc. *Flora microbiană* reprezintă în mod normal 1/3 din greutatea fecalelor uscate. Uniformitatea dietei din timpul primelor luni de viață face ca flora intestinală să fie influențată de alimentație, mai mult decît la vîrstele mai mari. Astfel, flora microbiană a scaunului din alimentația

Scanned with OKEN Scanner

naturală, constă din bifidobacterii, diferențiindu-se net de flora scaunului din alimentația artificială, prin caracterul monomorf : aproape în exclusivitate Lactobacilus bifidus tip IV (în vreme ce scaunul din alimentația artificială conține lactobacili de mai multe tipuri, în cadrul unei flore polimorfe). Factorul bifidogen specific din laptele matern nu este încă identificat ; oricum, laptele de mamă este responsabil de climatul biochimic, favorabil dezvoltării florei „bifidus" în intestinul gros al sugarului. În alimentația artificială și/sau după diversificare, flora fecală este polimorfă, îmbogățindu-se predominant cu gram-negativi (E. coli, enterococi, clostridium, proteus), corespondentă florei intestinale normale (vezi pag. 92).

3.1.6. — **Examenul chimic cantitativ al scaunelor normale la copil.** Substanțele excretate de tractul digestiv prin fecale în mod normal sînt :

— *azotul :* 1—2 g/24 ore (în condiții de regim fără proteine este 0,5 g/24 ore)

— *lipidele :* la analiza unui eșantion la sugari, lipidele reprezintă sub 50% din greutatea uscată a scaunului și cuprind grăsimi libere în proporție de 2/3. La copilul mare și adult ele reprezintă mai puțin de 25% din greutatea uscată, cu grăsimi libere în proporție de 3/4. Examenul pe eșantion de scaun este mai valoros pentru aprecierea cantității totale de lipide eliminate, decît pentru raportul grăsimi libere/grăsimi conjugate. La analiza scaunului din 24 ore, preferabilă analizei de eșantion, după un regim alimentar normal, conținînd 50—100 g lipide pe zi, lipidele excretate în scaun, exprimate în acizi grași nu trebuie să depășească la copil 4 g/24 ore, ca medie calculată pe 3 zile (la adult : 5 g/24 ore). (Tabel 13).

Tabelul 13

Lipidele în scaun (g/24 ore) în funcție de aportul alimentar
(Walker B. E. și col., 1973)

Regim lipidic (g)	Lipidele în scaun (g/24 ore)
0	1—3
100	4,1±0,5
200	8,7±0,7

În intestinul subțire se elimină zilnic prin „exfolierea" epitelială 12—30 g lipide, care se reabsorb în cea mai mare parte. După reabsorbție, rămîne o cantitate de aproximativ 1—3 g lipide/24 ore, ce se elimină prin fecale, chiar în condiții de regim alimentar lipsit de lipide.

— *Mineralele :* potasiu, aproximativ 5 mEq/24 ore ; sodiul — sub 10 mEq/24 ore ; clorul — 70 mg cloruri, sau 2 mEq clor/24 ore ; calciu — în alimentația echilibrată — 560 mg/24 ore. Excreția fecală de calciu variază mult cu alimentația : în alimentația bogată în acid fitic (făina) și fosfați, calciul se elimină în fecale ca săruri insolubile (fitați, fosfați) ; fosforul, în prezența unui regim alimentar echilibrat, aducînd 1—2 g fosfor/zi, se excretă între 0,4—0,8 g/24 ore (fosfor organic și anorganic)

Scanned with OKEN Scanner

— *coproporfirine* : 0—20 micrograme/g fecale uscate, cu variații largi pînă la 400 micrograme/24 ore în total, în funcție de cantitatea de carne din alimentație
— *urobilinogenul* : 40—280 mg/24 ore (ca stercobilinogen), care provine din transformarea bacteriană a bilirubinei. Zilnic sînt distruse 7—8 g hemoglobină, excretîndu-se prin bilă 200—370 mg bilirubină, dintre care, cea mai mare parte se transformă în urobilinogen, sub acțiunea bacteriilor intestinale. La sugar și copilul mic, urobilinogenul din fecale depășește rareori 3 mg/24 ore. Înainte de a se dezvolta flora microbiană normală a intestinului, la nou născut, scaunele conțin bilirubina ca atare, neconvertită în urobilinogen (stercobilinogen)
— *uroporfirină* — sub 50 micrograme/24 ore
— *enzime* — tripsina este prezentă în scaunele normale în cantități cu mari variații individuale.

Există și o pierdere sanguină prin fecale, care la adultul normal este evaluată la maximum — 2,5 ml/zi.

3.2. Scaunele patologice

3.2.1. — **Aspectul macroscopic** al scaunului, volumul și greutatea lui, reprezintă teste de orientare diagnostică și de evolutivitate pentru suferințele tractului digestiv, la îndemîna clinicianului. Astfel, creșterea volumului și a greutății scaunului ne orientează spre enteropatii. Prin creșterea conținutului lichidian, consistența păstoasă este din ce în ce mai moale, pînă la apoasă. Scaunele semiconsistente, spumoase, indică fermentație; cele lichide cu resturi alimentare, un tranzit accelerat ; cele heterogene, *cu* bile dure, o falsă diaree ; cele formate, *ca* bile dure, o constipație spastică. Scaunele păstoase, grăsoase, evocă steatoreea din insuficiența pancreatică și enteropatiile difuze. Glerele sau falsele membrane apar în iritația colică. Prezența de mucus indică o participare colitică. Sîngele și puroiul atestă modificări patologice ale mucoasei intestinale, sub acțiunea germenilor invazivi. În conflictele alergoinflamatoare alimentare, cu manifestări digestive, ca în intoleranța la proteinele laptelui de vacă, pe lîngă extravazările sanguine și plasmatice se poate observa prezența puroiului în scaun, în afara oricărei infecții exogene, fapt de care trebuie ținut seamă în interpretarea aspectului macroscopic al scaunului la sugari (Polonovski — 1981).

3.2.2. — **Examenul microscopic** contribuie la diagnosticul fiziopatologic al bolilor digestive. Astfel, *fibrele conjunctive* ca și *fibrele musculare* nedisociate, grupate în placarde, avînd striații conservate și extremitățile angulare, indică o insuficiență secretorie gastrică (secreția gastrică clorhidropeptică atacă sitriațiile și zonele angulare ale fibrelor musculare) ; fibrele musculare nedigerate apar și în deficiența triptică (pancreatică). *Trigliceridele,* prezente în cantitate mare în fecale, evocă insuficiența pancreatică, iar acizii grași, săpunurile și bilirubina netransformată — malabsorbția intestinală, (enterocitară). Prezența abundentă de *amidon,* în fecale, indică o insuficiență pancreatică, ce evoluează cu tranzit intestinal accelerat. *Celuloza,* în cantitate mare, apare în tranzitul rapid prin colon (flora microbiană colonică „lizează" celuloza digestibilă în condiții

Scanned with OKEN Scanner

de tranzit normale). *Flora bacteriană iodofilă* relevă tranzitul accelerat ; *acizii organici* — fermentația ; *amoniacul* — putrefacția colică ; *cristalele Charcot-Leyden* — fenomene alergice intestinale. *Leucocitele și hematiile* din fecale sînt *markeri* microscopici ai proceselor inflamatorii enterocolitice cu valoare diganostică crescută în absența puroiului și sîngelui la examenul macroscopic al scaunului. Astfel, *aspectul microscopic caracteristic pentru tranzitul accelerat* constă în : cantitatea anormal de mare de amidon, de celuloză digestibilă, bilirubină netransformată în stercobilină și prezența florei iodofile abundente, iar pentru *tranzitul încetinit* — constă în : absența amidonului și celulozei digestibile, absența florei iodofile.

Confruntînd gradul de hidratare al fecalelor, cu datele de mai sus, distingem o diaree adevărată, caracterizată printr-o exorbție crescută de apă și electroliți, de un scaun modificat prin tranzit accelerat, precum și o falsă diaree, dată de hiperhidratarea scaunului prin tranzit încetinit.

3.2.3. — **Examenele : bacteriologic, inframicrobiologic și parazitologic** contribuie în mare măsură la diagnosticul etiopatogenic al bolilor diareice. În diareile acute, acestea confirmă diagnosticul etiologic dacă izolează germeni categoric patogeni (salmonella, shigella etc.), virusuri cu patogenitate enterală, fungi patogeni, sau paraziți intestinali

În interpretarea examenului bacteriologic se ține seamă de tranzitul intestinal, care influențează, prin gradul de hidratare al scaunelor, valoarea cantitativă a încărcăturii bacteriologice, precum și de boala de bază (afecțiunile intestinului subțire cu pierdere de proteine în lumen și afecțiunile colonice, cu pierdere de proteine și sînge, favorizează proliferarea bacteriană din lumenul intestinal) ; de asemenea, alimentația bolnavului, care poate induce „disbioze fiziologice" reprezintă un factor de influență și asupra evoluției florei patogene colonice, care trebuie luat în considerare în interpretarea examenului bacteriologic al fecalelor (spre exemplu, dieta hiperproteică induce proliferarea în exces de E. coli).

Microorganismele colonice evoluează prin interacțiunea dintre diferite specii, care se desfășoară atît *in vivo* cît și *in vitro*, în sens stimulativ sau competitiv, astfel încît, ceea ce găsim în fecale reprezintă rezultatul interacțiunii unor factori complecși din mediul intern și extern. Unele microorganisme sintetizează substanțe necesare creșterii altora (exemplu : candida albicans sintetizează un polipeptid care este strict necesar proliferării E. coli ; stafilococul auriu sintetizează un polipeptid necesar înmulțirii saprofitului Bacteroides nigrescens, care poate deveni patogen). Unele tulpini inhibă proliferarea altora, prin modificarea pH-ului mediului sau chiar prin secreție de substanțe antibiotice (exemplu : E. coli patogen, sintetizează colicina, care are un puternic efect bacteriostatic asupra tuturor celorlalți germeni Gram-negativi). Fenomenele interacțiunii bacteriene pun în dificultate aprecierea rezultatelor examenului bacteriologic al scaunului, atunci cînd nu se găsesc tulpini cu rol patogen indiscutabil. Pentru îndepărtarea cel puțin a fenomenelor de interacțiune bacteriană care se desfășoară în mediul extern, recoltările pentru coproculturi se vor face cu sonda rectală și însămînțările pe medii se vor face imediat după recoltare.

Scanned with OKEN Scanner

3.2.4. — **Examenul chimic al scaunului patologic,** cu determinări cantitative ale constituenților majori ai scaunului (azot; lipide, tripsină, calciu, magneziu, clor,) și înscrierea rezultatelor într-o fecalogramă completă, alături de caracteristicile macro- și microscopice ale scaunului (cantitate totală pe 24 ore, greutate uscată, pH etc.) se face în cadrul studiului de finețe al digestiei și absorbției, precum și al balanțelor metabolice, pentru rezolvarea unor probleme dificile de dignostic.

3.2.5. — **Scaunele diareice** au consistență modificată (moale, pînă la apoasă), volum crescut, aspect variabil (păstos, grunjos, cu conținut mucos, sanguinolent, purulent) și miros particular (puternic acid, putrid etc.). Frecvența scaunelor diareice este crescută, de regulă mai accentuat în diareea acută, față de diareea cronică. *Diareea* reprezintă manifestarea clinică a unor tulburări secretorii, motorii și de absorbție de diverse intensități și combinații, la nivelul tubului digestiv (vezi pag. 167).

Reducerea anatomică sau funcțională a mucoasei enterocolonice ca și alterarea motilității gastrointestinale, reprezintă mecanismele patogenice fundamentale ale diareei. Clasificarea fiziopatologică a diareei este utilă pentru clinician, dar nu trebuie omis faptul că în geneza diareei nu intră niciodată un mecanism izolat. Din punct de vedere fiziopatologic diareile se grupează în jurul a două modificări ale scaunului : conținutul hidroelectrolitic și volumul scaunului. Volumul scaunului poate crește prin materialul neabsorbit (maldigestie-malabsorbție) sau prin creșterea activității secretorii, procese de exsudație (mai ales în bolile organice ale intestinului).

Diareea „de tip enteral" se produce prin două mecanisme :

a) *diareea volumigenă* — produsă de cantități crescute de conținut ileal, ce ajung la nivelul cecului, depășind capacitatea colică de absorbție : scaunele sînt apoase, abundente, cu conținut crescut de sodiu. AMP-ciclic inhibă absorbția NaCl în vili și stimulează secreția Cl^- în cripte. Stimulatorii AMP-ciclic mucosal inestinal nu sînt încă bine cunoscuți. S-a observat acțiunea stimulatorie a peptidelor intestinale vasoactive (VIP), prostaglandinelor, acizi biliari deconjugați, acizi grași hidroxilați, acidul ricinoleic, precum și a enterotoxinelor bacteriene (vezi cap. 7).

b) *diareea osmotică* — produsă de substanțe osmotic active, ajungînd la nivelul colonului neabsorbite :

— clorul (exemplu : clorhidroreea familială, sindromul Zollinger Ellison). Secreția de clor este stimulată la nivelul criptic, atît de AMP-ciclic-via adenilciclază, cît și de GMP-ciclic-via guanilatciclază.; stimulatorii cunoscuți ai GMP-ciclic sînt hormonii gastrointestinali (gastrina, secretina, colecistokinina, glucagon, serotonina, calcitonina), precum și enterotoxinele bacteriene (E. coli enterotoxigen, clostridium perfringens, vibrion holeric, etc.).

— dizaharide și/sau monozaharide (sindroamele de malabsorbție a hidrocarbonaților).

— hidroxiacizi (malabsorbția lipidică din rezecțiile ileale mai mari de 90 cm și din poluarea bacteriană a intestinului subțire cu anaerobi).

Diareile colonice se produc prin :

— scăderea suprafeței de absorbție a apei (hemicolectomiile drepte, absorbția producîndu-se mai mult la nivelul colonului drept).

— inhibiția absorbției de apă, sodiu, clor (diareile „holerice").

Scanned with OKEN Scanner

— secreție crescută de apă și electroliți (tumori viloase colonice cu secreție crescută de potasiu în care diareea se asociază cu hipokaliemie marcată, și în toate afecțiunile inflamatorii specifice și nespecifice ale colonului).

Examenul chimic al fecalelor ajută la elucidarea mecanismului patogenic al diareei. Astfel, predominența sodiului sugerează diareile volumigene enterale, diareile holerice ; predominența potasiului sugerează diareile colonice ; cantitatea crescută de clor — diareea clorhidroreică, acidul lactic crescut — deficitul dizaharidazic.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. DELON M., NGUYEN-NGOG-NHUNG — Exploration du tube digestif par l'examen coprologique fonctionnel, J. Med. Montpellier, 1973, 8, 9, 466.
2. DEBRAY CH., GEFFROY Y. — Précis des maladies du tube digestif. Masson Paris, 1977, 330.
3. FRAISSE F., SCHMITZ J., REY J. — Valeurs normales des principaux constituants des selles de un an à la puberté. Arch. Fr. Ped., 1981, 38, 9, 667.
4. IACOB CONSTANȚA — Alimentația naturală. Ed. Med. București, 1985, 78.
5. KEMER M. — Examen parasitologique des selles. Rev. Prat., 1966, 15, 29 bis, 859.
6. KENNY J. F., BOESMAN I. M., MICHAELS H. R. — Bacterial and Viral Coproantibodies in Breast-Fed Infants. Pediatrics, 1967, 39, 2, 202.
7. LEBENTHAL E. — Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy. Raven Press New York, 1981, 83.
8. LEMON J. N., BROOKE O. G. — Frequency and Weight of Normal Stools in Infancy, Arch. Dis. Child. 1979, 54, 20, 719.
9. MOTONOBU FURUKAWA — A cart of Infant and Children's. Stools, Tokio, 1983.
10. PERELMAN R. — Pediatrie pratique. Maloine, Paris, 1979, 2466.
11. SAUTIER C. — Le fécalograme dans la diarrhée chronique. Le concours medical, 1978, 100, 38, 6139.
12. SCHMERLING D. H. FORRER J. C. W., Fecal fat and nitrogen ia healty children and in children with malabsorption on maldigestion. Pediatrics, 1970, 45, 5, 690.
13. THORSGAARD PEDERSEN N., HALGREEN H. — Faecal Fat and Faecal Weight : Reproductibility and Diagnostic Efficiency of Various Regimes. Scand. J. Gastroent. 1984, 19, 3, 350.

Scanned with OKEN Scanner

4. FLORA MICROBIANĂ INTESTINALĂ NORMALĂ

Maria Stănescu

Populația bacteriană din lumenul tubului digestiv constituie un aspect important al fiziologiei digestive. Multă vreme neglijat, acest aspect este cercetat intens în ultimii 10—20 ani.

La nou-născut tubul digestiv este steril în primele 10—15 ore după naștere. Colonizarea bacteriană se produce în primele 2—3 zile, avînd ca surse : mama, mediul înconjurător și alimentele. În următoarele 2—3 zile are loc o transformare a florei inițiale, în cea caracteristică sugarului, probabil prin schimbarea ambianței biochimice intraluminale, mai ales a pH-ului, sub influența alimentației.

Lista microorganismelor ce pot fi găsite în tractul gastrointestinal este enormă. Speciile bacteriene sînt determinate de modalitățile de colonizare și efectele interrelației microorganism-gazdă.

4.1. Colonizarea intestinului

La nou-născut, colonizarea este un fenomen normal, care trebuie deosebită de *invazia* microbiană, fenomen patologic care poate duce la boală invazivă, ca septicemia, meningita (exemplu : invazia cu E. coli patogen sau stafilococ patogen, transmise de la mama purtătoare, mai ales din regiunea anală și, apoi, de la copil la copil, prin intermediul mîinilor personalului de îngrijire din maternitate, generînd epidemii în secția de nou-născuți).

Colonizarea intestinului se face incontestabil în direcția gură-anus, sursa inițială a florei enterice fiind contaminarea orală (la nou-născuții cu obstrucție congenitală completă de intestin subțire, segmentul supraiacent obstrucției este populat de un număr crescut de bacterii, în vreme ce intestinul subiacent, inclusiv colonul și rectul, rămîn sterile).

La o mare varietate de specii, inclusiv la om, E. coli, Clostridium welchii și streptococii sînt primii germeni ce colonizează tractul gastrointestinal. Deși coliformii sînt prezenți în concentrații relativ mari, în primele 1—3 zile de viață, numărul lor scade considerabil în timpul următoarelor 7—8 zile, mai ales în intestinul subțire, apoi treptat, în aproximativ 3—4 săptămîni după naștere, flora intestinală caracteristică sugarului este bine constituită. Cu excepția unor circumstanțe neobișnuite, ulterior nu se mai produc schimbări importante.

În cadrul procesului fiziologic de colonizare a tractului gastrointestinal, în cavitatea bucală se stabilește o floră predominant Gram-pozitivă, considerată în mod normal nepatogenă. Aciditatea secreției gastrice constituie la indivizii sănătoși o barieră pentru trecerea microorganismelor în etajele inferioare, avînd putere distructivă asupra acestora (probabil în asociere cu alți factori, insuficient cunoscuți). Atrofia mucoasei gastrice (ca cea din anemia pernicioasă) cu anaclorhidrie, și îndepărtarea chirurgicală a stomacului sînt urmate de creșterea numărului de microorganisme viabile ce trec în intestinul subțire.

4.2. Bacteriologia intestinului subțire

Studiul bacteriologic al lichidului gastric și intestinal s-a făcut prin intubație și puncții intestinale intraoperatorii, pentru recoltare în condiții sterile a lichidului de însămînțat pe medii de cultură.

Intestinul proximal rămîne relativ necontaminat. Germenii care se găsesc în stomac, duoden, jejun și ileonul proximal, nu depășesc concentrația de 10^4 germeni viabili pe ml lichid și reprezintă o ușoară „contaminare" pe cale înaltă, odată cu trecerea alimentelor prin aceste zone. Sînt germeni facultativ aerobi, predominant Gram-pozitivi, superpozabili celor izolați din flora saprofită nazală și faringiană : streptococi, stafilococi, lacto-bacili aerobici, difteroizi și fungi. Ocazional, s-au semnalat anaerobi nesporogeni, Gram-negativi : enterobacteriacee-bacteroide și bacili coliformi, în concentrații mici, nesemnificative.

În ileonul distal concentrația germenilor crește la 10^5—10^8 germeni/ml lichid intestinal ; procentul de Gram-negativi și anaerobi (bacteroide) crește. Fenomenul care împiedică contaminarea etajelor superioare ale intestinului subțire (duoden, jejun, ileon proximal) cu germeni Gram-negativi din ileonul distal este încă neelucidat. Se discută : factorul mecanic al peristaltismului gastrointestinal, apărarea imunologică, acțiunea inhibitorie microbiană a bilei.

Microorganismele care supraviețuiesc mediului acid gastric și trec în intestinul subțire rămîn viabile datorită trecerii rapide spre colon. Acțiunea de „spălare", efectuată de motilitatea propulsivă normală a intestinului, pare factorul esențial al limitării dezvoltării bacteriilor în intestinul subțire. În vreme ce intestinul subțire este rapid epurat de microorganisme, în mediul relativ stagnant al intestinului gros, dezvoltarea bacteriilor este luxuriantă.

O parte din bacteriile intraluminale aderă la celulele epiteliale, apărînd la examenul inframicroscopic, „încrustate" la suprafața microvililor epiteliali, în glicocalix. Această floră a mucoasei („mucosală"), greu accesibilă studiilor, comparativ cu flora intraluminală, rămîne o problemă deschisă, în legătură cu potențialul patogen, influența asupra compoziției mucusului supraiacent, cu stimularea imunității locale, precum și cu rolul de protector al mucoasei prin competiție cu bacteriile patogene „străine" intestinului.

Experimental s-a dovedit că flora enterică are efecte morfologice și funcționale asupra mucoasei intestinale. În absența totală a florei ente-

Scanned with OKEN Scanner

rice, mucoasa intestinală apare subțiată prin micșorarea criptelor. Mitozele sînt reduse numeric, ritmul regenerării celulare scade. Lamina propria apare ca o stromă subțire, cu cîteva limfocite și mononucleare ; polimorfonuclearele sînt absente, plăcile Payer — reduse ca dimensiuni și număr. Astfel, aspectul convențional, descris la animale și omul sănătos ca „aspectul histologic normal al mucoasei intestinale", poate fi definit ca o stare de „inflamație fiziologică". Acest aspect se obține în condiții experimentale, prin monocontaminare cu oricare din microorganismele cunoscute din constelația normală a florei enterice.

Ileonul distal face trecerea spre flora luxuriantă a colonului. În ultima porțiune ileală există un număr mic de bacterii de fermentație care produc substanțe acide ce opresc invazia florei de putrefacție din colon în ileon. Integritatea anatomofuncțională a valvulei ileocecale rămîne însă elementul esențial pentru barajul ascensiunii florei colonice în etajele superioare intestinale.

4.3. Flora microbiană a colonului

În colon, concentrația bacteriană ajunge la 10^{10}—10^{11} germeni/ml, iar anaerobii nesporogeni, Gram-negativi, saprofiți (cu potențial patogen) reprezintă flora dominantă : Bacteroides fragilis (46%) și alte specii bacteroide, printre care : Bacilus bifidus, Enterobacteriacee și Propionobacterium. Acestora li se adaugă flora facultativ anaerobă : Streptococus faecalis, E. coli nepatogen, lactobacili.

4.3.1. — **Flora microbiană din colon la sugar și copil, în funcție de alimentație.** Constelația bacteriană a colonului este dependentă de mediul biochimic intestinal. *La sugarul alimentat natural,* flora colonică este în mod particular fermentativă și aproape unilaterală : anaerobul Lactobacilus bifidus reprezintă 92% din bacterii. *La sugarul alimentat artificial* apare flora polimorfă de fermentație și putrefacție (bacili coli, lactobacilus acidofilis, paracoli, proteus morgani și vulgaris, clostridium, piocianic alcalinigens, bacteroide, streptococcus fecalis și stafilococ auriu, cu o remarcabilă emergență a anaerobilor (mai ales bacteroide). Flora de putrefacție crește pH-ul scaunului.

Diferențele dintre flora intestinală a sugarului alimentat natural și cea a sugarului alimentat artificial sînt mai mici dacă formulele de lapte din alimentația artificială sînt mai apropiate de compoziția laptelui de mamă. Această observație a dus la concluzia că puterea bifidogenă a laptelui matern are ca element esențial climatul biochimic, pe care acesta îl determină în lumenul intestinal și mai ales pH-ul acid, care favorizează dezvoltarea florei bifide, îndepărtînd concepția patogenică de la ideea unui anume „factor bifidogen" din laptele uman (Lebenthal — 1981).

În cadrul cercetărilor asupra acestui climat biochimic bifidogen, s-a observat că în alimentația naturală, ajunge o cantitate mai mare de beta-lactoză nescindată în colon, decît în alimentația artificială, producînd mediu acid colonic, prin fermentația sub acțiunea bacteriilor. „Mutarotația" care transformă beta-lactoza din laptele de mamă în alfa-lactoză (mai rapid hidrolizabilă și absorbabilă), apare mai lent în laptele de mamă, decît în laptele de vacă. Astfel, beta-lactoza trece în cantități mai mari în

Scanned with OKEN Scanner

colon în alimentația naturală, comparativ cu cea artificială. Fermentația bacteriană a beta-lactozei produce mediul acid în colon, favorizînd dezvoltarea florei bifide.

Se pare că acest conținut crescut în lactoză al mediului colonic este responsabil și de *selecția tipurilor bacteriene* din lumen. Astfel, dacă în alimentația artificială cu formule apropiate de compoziția laptelui uman, flora bifidă devine predominantă, ea este reprezentată de diferite tipuri ale saprofitului Lactobacilus bifidus, în vreme ce, în alimentația naturală, flora bifidă intestinală cuprinde exclusiv tipul IV de Lactobacilus bifidus. Fenomenul acestei selecții bacteriene la sugarii cu alimentație naturală este încă neelucidat. Se pare că anticorpii IgA, care abundă în laptele matern, potențează această selecție.

Odată cu diversificarea alimentației flora bacteriană colonică se modifică treptat, ajungînd la *configurația „de tip adult"*, care prezintă largi variații de la un individ la altul dar are o stabilitate individuală remarcabilă.

4.4. Echilibre și competiții microbiene

Stabilitatea florei intestinale este asigurată de un echilibru perfect al complexului de interacțiuni dintre microorganismele componente ale fiecărui compartiment intestinal: competiție mutuală pentru nutrimente, sinteză intestinală a factorilor de creștere, modificările pH-ului intraluminal sau potențialul redox, producția de metaboliți, elaborarea de enzime, transferul rezistenței la antibiotice de la o bacterie la alta.

Pentru nutriția și dezvoltarea bacteriană, sursa alimentară de substanțe necesare este completată de materialul celular de descuamație a epiteliului intestinal și diferite secreții gastrointestinale. În condiții normale de mediu intraintestinal, bacteriile colonice sintetizează vitamina K, acid folic, acid nicotinic, tiamină, riboflavină, biotină. În plus, ele degradează glucidele, grăsimile și proteinele ajunse la acest nivel intestinal; au loc procese de fermentație și putrefacție, desfășurîndu-se într-un echilibru perfect și indispensabil stării funcționale normale intestinale.

După diversificarea alimentației la sugar și, în continuare, de-a lungul vieții, alimentația are influențe minore asupra florei intestinale, cu excepția dietelor „extrem de nefiziologice" care influențează configurația bacteriană colonică (dieta hiperprotidică, cu concentrație extrem de crescută de proteine, induce dezvoltarea „unilaterală" a florei de putrefacție; dieta hiperglucidică — a florei de fermentație; acestea sînt procese de *disbioză*, ce rămîn în spațiul fiziologic al bacteriologiei intestinale).

Din procesele fiziologice de fermentație și putrefacție, susținute de flora colonică, rezultă acizi (lactic, acetic, butiric etc.), gaze (bioxid de carbon, hidrogen, azot, metan) și amine (ornitină, putresceina, cadaverina etc.). Cînd aceste substanțe depășesc cantitativ capacitatea de apărare a mucoasei colonice, devin iritante și toxice. În condiții fiziologice, produșii de metabolism ai florei saprofite au rol în prevenirea populării cu floră patogenă. Spre exemplu: acizii grași cu lanțuri scurte, produși de germenii aerobi și anaerobi din colon, împiedică invazia cu Salmonella; indivizii sănătoși, purtătorii de Salmonella typhi sau vibrion holeric, pot

Scanned with OKEN Scanner

găzdui aceste microorganisme în vezica biliară și/sau în intestinul subțire, în vreme ce coproculturile sînt negative. Supraviețuind pasajului prin intestinul subțire, aceste microorganisme sînt distruse în colon de către bacteriile saprofite, ce produc acizi grași cu lanț scurt și antibiotice („colicina"). Studiul echilibrelor și competițiilor bacteriene a descris efectul de „barieră" al populației dominante față de cea subdominantă sau față de cea „străină" (patogenă).

În plus, există dovezi clare că flora normală a tractului gastrointestinal stimulează semnificativ maturația sistemului imun local (vezi pag. 19); experimental s-a dovedit că animalele lipsite de floră intestinală saprofită dezvoltă gastroenterite și infecții sistemice severe. Fenomenul responsabilității florei intestinale saprofite în rezistența la invazia cu patogeni nu este elucidat, dar, faptul că alterarea florei indigene crește susceptibilitatea invaziei patogene este evident. Bacteroidele și E. coli par să joace un rol important în acest fenomen. Studiile bacteriologice efectuate în diareea acută infecțioasă au evidențiat reducerea numerică a microorganismelor din flora normală (indigenă), concomitent cu creșterea concentrației germenilor patogeni în fecale. Astfel, în infecțiile cu vibrion holeric, Shigella, Salmonella, E. coli patogen, concentrația acestor patogeni atinge 10^7—10^9 germeni viabili/ml, în vreme ce anaerobii saprofiți se reduc semnificativ (de la 10^{10}—10^{11}, la 10 germeni/ml).

În condiții patologice, flora saprofită colonică acționează prin :

a) ascensiunea dincolo de bariera valvulei ileocecale, poluînd intestinul subțire, uneori pînă la nivelul duodenojejunal și competiționînd la absorbția substanțelor nutritive (vezi cap. 5).

b) transferul rezistenței la antibiotice de la o bacterie la alta, fenomen prin care flora enterică normală poate altera sensibilitatea patogenilor la antibiotice, influențînd evoluția sub antibiotice a unei diarei infecțioase. Rezistența la unul sau mai multe antibiotice poate fi transferată de la o bacterie la alta, prin elemente genetice bacteriene extracromosomale autorepliabile, denumite factori R. Transferul a fost demonstrat pentru rezistența la : penicilină, ampicilină, streptomicină, tetraciclină, furazolidon, kanamicină, neomicină, pentru fiecare sau pentru orice combinație între aceste droguri (s-a descris transferul simultan al rezistenței față de șapte antibiotice ! de către un factor R). Semnificația clinică a acestui transfer este încă în studiu.

c) „virajul" patogen al saprofitelor, problemă deschisă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BORDERON J. C., TABARLY J. L., LAUGIER J. — Étude quantitative de la colonisation par les enérobactéries des selles du nouveau-né normal. Arch. Fr. Péd., 1978, 35, 406.
2. BROOK I., Barrett C. T., BRINKMAN C. R., MARTIN W. J., FINEGOLD S. M. — Aerobic and Anaerobic Bacterial Flora of the Maternal Cervix and Newborn Gastric Fluid and Conjunctiva : a prospective Study. Pediatrics, 1979, 63, 451.
3. DAOULAS LE BOURDELLES F., AVRIL J. L., GHANASSIA J. C. — Étude quantitative comparée de la flore intestinale de nouveau-né nourris au sein ou au lait artificiel. Arch. Fr. Péd., 1981, 38, 35.

Scanned with OKEN Scanner

5. SINDROMUL DE POLUARE BACTERIANĂ A INTESTINULUI SUBȚIRE

Maria Stănescu

Comparativ cu spațiul colonic, populat de o floră saprofită bogată, intestinul subțire este relativ steril. Proliferarea excesivă a microorganismelor saprofite la nivelul intestinului subțire, realizînd concentrații bacteriene ce depășesc limitele admise pentru flora normală, determină tulburări importante ale funcției intestinale, descrise în literatura actuală sub denumirea de „sindrom de intestin subțire contaminat".

Fenomenul se produce prin alterarea homeostaziei florei intestinale, avînd drept consecință, atît creșterea numerică a bacteriilor, cît și modificarea constelației bacteriene din lumenul intestinal și se deosebește net de invazia cu organisme patogene ; bacteriile „contaminante" aparțin florei saprofite ; ele se dezvoltă în exces ajungînd în zonele „sterile" ale intestinului subțire, atît pe cale înaltă (în sens faringo-gastrointestinal) cît și pe cale retrogradă, prin ascensiunea florei colonice în etajele superioare ale intestinului subțire. Astfel, termenul mai larg de „poluare" bacteriană a intestinului subțire ni se pare mai potrivit, el cuprinzînd atît conceptul de contact al mucoasei intestinale cu bacteriile „contaminante", cît și ansamblul perturbărilor secundare dezechilibrului ecologic bacterian.

5.1. Factorii naturali care se opun poluării bacteriene a intestinului subțire

Lista factorilor enumerați mai jos, ca influențînd *homeostazia florei intestinale,* rămîne deschisă studiilor ulterioare :

a) Motilitatea intestinală este un factor esențial în menținerea configurației normale a florei intestinale. Tulburările de motilitate limitează posibilitățile intestinului subțire de a rămîne steril. Astfel, obstrucția, cu stază supraiacentă, favorizează proliferarea bacteriană intraluminală ; peristaltica defectuoasă favorizează ascensiunea florei colonice în intestinul subțire.

b) Integritatea valvulei ileo-cecale este o condiție esențială a sterilității relative a intestinului superior, menținînd flora colonică „la locul ei".

c) Secreția gastrică acidă are efecte bactericide, „barînd" trecerea spre intestin a microorganismelor ingerate odată cu alimentele.

Scanned with OKEN Scanner

d) *Acizii biliari*, eliberați în intestinul subțire, din vezica biliară, contribuie, prin activitatea antibacteriană, la menținerea nivelelor joase ale concentrației bacteriene din intestinul subțire. Concentrațiile fiziologice de acizi biliari (acid colic și acid deoxicolic) inhibă *in vitro* bacteriile umane, mai ales pe cele anaerobe.

e) *Imunitatea locală*, asigurată de IgA, sintetizate de mucoasa intestinală, cu activitate independentă de imunitatea generală, mecanisme fagocitare și imunitatea mediată celular, toate diminuă performanțele invazive ale florei patogene.

f) *Mucoproteinele* din compoziția mucusului intestinal protejează mucoasa împotriva implantării și/sau penetrării microorganismelor.

g) *Rolul alimentației* este controversat.

h) *Antibioticele*, administrate *per os*, și chiar parenteral, favorizează proliferarea bacteriilor, prin selecția tipurilor rezistente (exemple : într-un climat bacterian favorabil, ampicilina administrată *per os* și chiar parenteral (!) crește numeric enterobacteriile rezistente ; colistinul crește populația de stafilococ și proteus în intestin, mai ales în cazul opririi alimentației orale ; trimetoprimul crește populația de klebsiella).

i) Pentru rolul pe care îl au în reglarea florei intestinale, *fierul, acidul folic și vitamina* B_{12} au fost denumite componente ale „imunității nutriționale".

Sindromul de poluare bacteriană a intestinului subțire apare într-o serie de circumstanțe etiologice (tabelul 14), cuprinzînd modificări anatomice ale intestinului subțire, tulburări ale activității motorii, sau alterări ale oricăruia din mecanismele de protecție antibacteriană, enumerate mai sus.

5.2. Condițiile favorabile în producerea poluării bacteriene a intestinului subțire

5.2.1. Staza conținutului intestinal

Studiul tulburărilor din intestinul „de stază" a fost acela care a dus la descoperirea fenomenului proliferării bacteriene la nivelul intestinului subțire, manifestările acestuia fiind denumite „„sindrom de ansă oarbă" (Donaldson — 1965) ; „sindrom de ansă stagnantă" (Lewis — 1969) ; „sindrom de stază intestinală segmentară" (Fodor și Dumitrascu — 1970), după denumirea anomaliei intestinale în cadrul căreia au fost efectuate studiile. Ulterior, sindromul a fost descris în numeroase situații, asociat unor boli, sau apărînd ca un sindrom „nespecific" și a fost denumit „sindrom de intestin subțire contaminat" (Gracey — 1971), termenul de „ansă oarbă" rămînînd să denumească doar una din circumstanțele favorizante ale poluării bacteriene a intestinului subțire și anume : deconectarea unei porțiuni intestinale de la „traiectoria" digestivă, (tabelul 14).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 14

Circumstanțele etiologice ale sindromului de poluare bacteriană a intestinului subțire

Tip de tulburare		Exemple
Congenital	— ocluzie	— agenezia, atrezia intestinală.
	— leziuni intestinale, favorizînd staza	— diafragme parțiale, bride, diverticuli, duplicații intestinale
Chirurgical	— acut	— staza postoperatorie, — ocluzia postoperatorie, — fistule enterointestinale postoperatorii.
	— cronic	— ileostomia continentă, — aderențe fibroase, — stenoze postoperatorii, — intestin scurt, — ansa intestinală oarbă, — anastomoze defectuoase.
Infecțios		— diaree prelungită postgastroenterită, — malnutriția proteincalorică.
Alte	— leziuni structurale	— inflamații cronice cu obstrucții intestinale sau fistule enteroenterice (B. Crohn, TBC).
	— anomalii motorii	— pseudoobstrucția intestinală idiopatică, — sclerodermia.
	— anomalii secretorii	— anaclorhidria, rezecția gastrică, — obstrucția căilor biliare.
	— imunodeficiențe	

Staza conținutului intestinal este unul din cei mai importanți factori favorizanți ai poluării bacteriene a intestinului subțire : concentrația bacteriană în zonele intestinale superioare, relativ sterile în condiții normale (sub 10^4 germeni/ml lichid intestinal), crește pînă la 10^9 germeni/ml în condiții de stază. Studiile prin jejunoculturi au evidențiat diferențe între flora aerobă și anaerobă în cadrul florei proliferante a intestinului „de stază". Astfel, în majoritatea covîrșitoare a cazurilor (atît la copii, cît și la adulți) *coliformii* apar ca floră dominantă. În condiții normale, aceștia sînt izolați din mediul jejunal numai ocazional și în concentrații nesemnificative. Anaerobii, la fel de slab reprezentați în flora normală a intestinului subțire (fiind germeni obișnuiți ai colonului, proliferează mai rar în intestinul de stază, în comparație cu germenii coliformi și apar de obicei asociați acestora.

Sursa bacteriană a poluării „prin stază" a intestinului subțire a fost amplu studiată la adult ; comparativ, studiile pediatrice sînt mult mai sărace. Studiind intestinul „de stază" prin obstrucție subiacentă, la 12 nounăscuți și 13 copii mai mari, Bishop și Anderson (1960) au postulat posibilitatea contaminării intestinului subțire prin ingestie, cu proliferarea florei favorizată de stază, observînd că : dacă obstrucția este completă (atrezie intestinală congenitală) și situată la nivel jejunal, jejunul supraiacent obstrucției este populat de floră abundentă de tip fecal, în vreme ce intestinul subiacent este steril ; dacă obstrucția este situată deasupra unghiului duodeno-jejunal, stomacul și duodenul supraiacent obstrucției, ca

Scanned with OKEN Scanner

și intestinul subțire subiacent obstrucției, tind să rămînă bacteriologic normale, aciditatea gastrică interferînd probabil, prin putere bactericidă, cu contaminarea pe cale înaltă (prin ingestie). Aspecte similare s-au notat și în studiile efectuate la adult (Bishop și Allcock — 1960).

5.2.1.1. *Situații patologice care condiționează staza intestinală*

Poluarea bacteriană a intestinului subțire inițiată de staza conținutului intestinal a fost descrisă în :

a) leziuni obstructive congenitale (agenezia și atrezia intestinală, diafragme, bride, malrotația gastro-intestinală) sau dobîndite (stricturile din boala Crohn și tuberculoza intestinală, aderențele fibroase și stricturile postoperatorii) ;

b) diverticulii și duplicațiile intestinale ;

c) punga oarbă de intestin subțire formată chirurgical („ansa oarbă") prin anastomoză termino-terminală post-rezecții intestinale, care deconectează un segment intestinal de la „traiectoria digestivă" ;

d) tulburări ale motilității intestinale (hipomotilitatea) ca în sclerodermie și pseudoobstrucția intestinală cronică idiopatică, entitate puțin cunoscută, caracterizată prin hipertrofia musculaturii netede a intestinului subțire și încetinirea marcată a tranzitului ;

e) ocluzia intestinală postoperatorie ;

f) staza intestinală postoperatorie ; s-a observat că dacă o tulburare inițial dischinetică, cu zone hipertone, alternînd cu zone hipotone, durează peste o jumătate de oră (!) favorizează dezvoltarea în exces a microorganismelor intraluminal ;

g) intestinul scurt postrezecție, în care poluarea bacteriană reprezintă un element grav de prognostic. Cînd staza este generată de stenozarea sau strictura zonei anastomotice, se impune reintervenția chirurgicală pentru îndepărtarea obstacolului ; uneori aceasta este ineficientă, motilitatea intestinală fiind ireversibil compromisă. Dacă actul chirurgical de rezecție intestinală a îndepărtat valvula ileocecală, permițînd poluarea intestinului subțire cu floră colonică, șansele de supraviețuire scad enorm, prin agravarea malabsorbției și malnutriției din cadrul sindromului de intestin scurt congenital, datorită tulburărilor de absorbție determinate de acțiunea nocivă a florei poluante.

5.2.2. Tulburări de flux al lichidelor în intestin

În afara intestinului „de stază", cu circumstanțele etiologice amintite mai sus, poluarea bacteriană a intestinului subțire s-a descris și în devierile fluxului intestinal de la „traiectoria normală". Acestea se pot produce prin :

a) recirculația conținutului intestinal (anastomozele latero-laterale de intestin, fistulele entero-intestinale, postoperatorii și fistulele din enteritele regionale, cu recirculația conținutului intestinului subțire) ;

b) trecerea conținutului colonic în intestinul subțire și/sau în stomac (fistulele gastro-jejuno-colice, fistulele gastro-colice).

Scanned with OKEN Scanner

5.2.3. Scăderea secreţiilor digestive

Poluarea bacteriană a intestinului subţire descrisă în anaclorhidrii, rezecţii gastrice, obstrucţia căilor biliare este iniţiată de *insuficienţa secreţiilor digestive*, care au activitate antibacteriană în lumenul gastrointestinal : sucul gastric acid, bila, mucusul gastrointestinal.

5.2.4. Diareea cronică nespecifică

Poluarea bacteriană a intestinului subţire în diareea cronică „nespecifică" reprezintă un aspect particular al sindromului discutat în acest capitol; cu numeroase necunoscute ce necesită cercetări în continuare. Studiile bacteriologice asupra conţinutului intestinal, efectuate prin culturi din lichidul jejunal, la bolnavii cu aşa-zisa „diaree nespecifică", evoluînd cu sindrom diareic trenant sau recidivant şi prezentînd coproculturi negative, au evidenţiat concentraţii bacteriene crescute peste limitele fiziologice, prin proliferarea microorganismelor indigene : Klebsiella, Aerobacter, Proteus, Pseudomonas. Speculaţia „virajului patogen" al acestor saprofite intestinale nu s-a finalizat într-un raţionament fiziopatologic, întrucît proliferarea numerică nu reprezintă un test de patogenitate.

Sugarii cu diaree rebelă intratabilă, cei cu intoleranţă secundară la dizaharide şi/sau monozaharide, prezintă frecvent „sindromul contaminării intestinului subţire". Challacombe (1974) a descris modificările cantitative şi calitative ale florei intestinale la sugarii cu diaree cronică, cu sau fără intoleranţă secundară la dizaharide, după gastroenterita nespecifică remarcînd frecvenţa deosebită a proliferării E. coli în intestinul subţire. În plus, a subliniat izolarea unui serotip particular de E. coli neenteropatogen, care colonizează întreg tubul digestiv (culturi din exsudatul faringian, sucul gastric, duodenal, fecale). Gorbach şi Levitan (1970) au postulat „paralizia" mecanismelor antibacteriene în patogenia acestei colonizări generalizate cu E. coli în diareea prelungită post gastroenterită nespecifică. Nu se ştie dacă acest microorganism acţionează pe un intestin sănătos, determinînd diareea persistentă, sau dacă este un fenomen secundar, multiplicarea E. coli succedînd unei tulburări a motilităţii intestinale, a secreţiei gastrice, a mecanismelor de apărare imună, sau a unei infecţii virale (se pare că multe gastroenterite acute „nespecifice" au o etiologie virală nediagnosticată).

O serie de factori care contribuie la patogeneza şi diseminarea speciilor bacteriene enterice sînt determinaţi prin *plasmide* (factori microbieni de reproducere autonomă extracromosomală). Ele pot modifica numeroase activităţi ale celulelor bacteriene, inclusiv rezistenţa la antibiotice, activitatea enzimatică, elaborarea de toxine şi, adesea, compoziţia antigenică. Se pare că unele tulpini de E. coli, considerate nepatogene, pot avea capacitatea de a adera la suprafaţa epiteliului intestinal şi de a excreta enterotoxină, plasmid-indusă, ce determină acumularea hidroelectrolitică în lumenul intestinal şi diaree apoasă, pe calea stimulării adenilciclazei, contribuind la evoluţia trenantă sau recidivantă a sindromului diareic.

Scanned with OKEN Scanner

Cert este că în diareea nespecifică există o alterare a „balanței" florei endogene. Diareea nespecifică a călătorilor (mediu înconjurător și climat neobișnuit), cea a sugarului înțărcat, precum și diareea nespecifică apărînd după administrarea de antibiotice *per os* și chiar parenteral, prezintă argumente clinice și, în același timp, obiective pentru studiile viitoare, în legătură cu tendința actuală de a le atribui „virajului" patogen al unuia sau mai multor microorganisme saprofite.

5.3. Fiziopatologia sindromului de poluare bacteriană a intestinului subțire

Indiferent de circumstanța etiologică, sindromul se caracterizează prin colonizarea bacteriană a intestinului proximal (relativ steril în mod normal), densitatea bacteriană crescînd pînă la 10^6—10^{11} germeni/ml (Rosenthal și colab. — 1967 ; Booth și Tabaqchali — 1968). Proliferarea unui număr excesiv de bacterii, mai ales a celor anaerobe, la nivelul intestinului subțire, reprezintă o importantă „insultă" asupra funcției intestinale, ce implică mecanisme fiziopatologice incomplet elucidate, în care malabsorbția ocupă un loc dominant. Speciile bacteriene anaerobe poluante, cu rol fiziopatologic important sînt : Bacteroides, Bifidobacterium, Clostridium, Veillonella. Acestea există alături de o bogată floră aerobă. După unii autori, asocierea celor două tipuri de floră este obligatorie, flora aerobă susținînd dezvoltarea florei anaerobe, prin scăderea concentrației de oxigen și a potențialului redox (Levitt — 1970).

Tulburările majore din sindromul de „intestin subțire contaminat", care închid numeroase cercuri vicioase cu malabsorbția, sînt :

a) alterarea funcțiilor metabolice ale mucoasei intestinale prin efect lezional al microvililor și efect citotoxic al bacteriilor asupra enterocitelor ;

b) metabolizarea bacteriană a principiilor nutritive ;

c) deconjugarea bacteriană a sărurilor biliare cu rol major în absorbția lipidică ;

d) eliberarea de toxine bacteriene și de produși „toxici" de metabolism bacterian (*vezi fig. 17*).

5.3.1. Alterarea morfofuncțională a mucoasei intestinale

5.3.1.1. *Anomalii structurale și metabolice ale mucoasei intestinale.* Efectul lezional asupra epiteliului mucoasei intestinale al bacteriilor poluante și al acizilor biliari liberi, rezultați din deconjugarea bacteriană a sărurilor biliare din lumenul intestinal, se produce la nivel ultrastructural ; arhitectura vilară a mucoasei intestinale rămîne de cele mai multe ori nemodificată. Dacă circumstanțele etiologice în care apare „poluarea" bacteriană a intestinului subțire, nu cuprind entități caracterizate prin anomalii morfologice ale mucoasei intestinale (ca : diareea cronică nespecifică, sprue tropical), la examenul histologic al mucoasei intestinale se observă doar un infiltrat inflamator în lamina propria. La microscopia

Scanned with OKEN Scanner

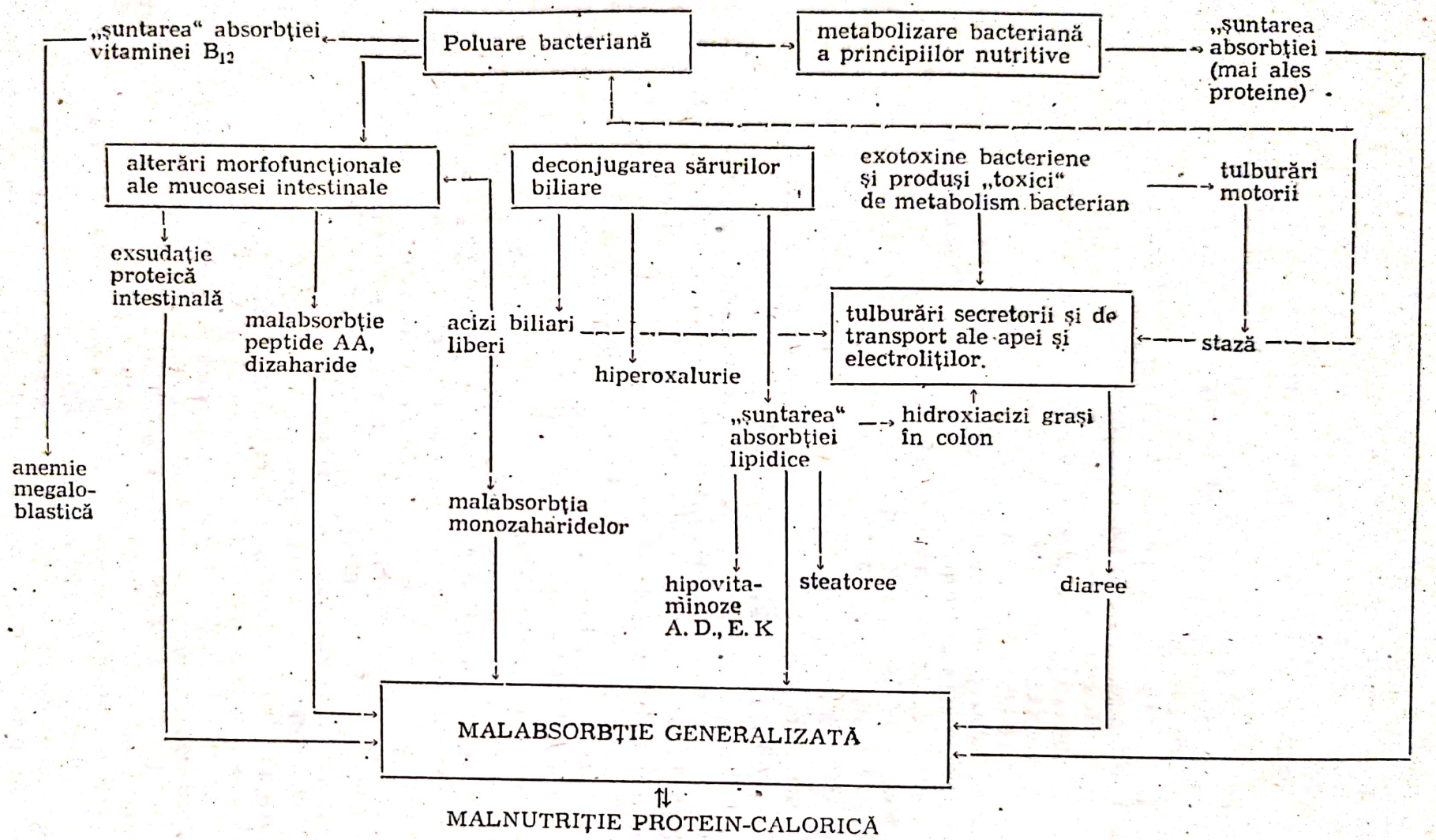


Fig. 17 — Mecanismele fiziopatologice principale implicate în sindromul de poluare bacteriană a intestinului subțire

electronică, apar modificări ale microvililor, precum și modificări mitocondriale și ale aparatului Golgi (Campbell și Epstein — 1966 ; Gianell și colab. — 1974 ; Ament — 1972, Gracey — 1975) ; modificările se produc prin atac direct asupra enterocitului de către bacteriile ce apar „încrustate" în glicocalix (Fordtran — 1975 ; Silverman — 1983 ; Lebenthal — 1981). În plus, acizii biliari liberi, interacționează cu structurile lipoproteice membranare, alterînd mecanismele de transport activ transmembranar și chiar integritatea celulei (Palmer și colab. 1962 ; Harries și Sladen 1972).

Pe plan enzimatic, atacul bacterian direct produce scăderea activității dizaharidazice, enterokinazice și peptidazice, prin lezarea microvililor de către proteazele secretate de bacteroizi. Pe plan metabolic, efectul citotoxic bacterian și al acizilor biliari liberi, afectează metabolismul energetic și sintezele proteice enterocitare prin lezarea mitocondriilor și a aparatului Golgi.

Aceste alterări ale funcțiilor enterocitare închid numeroase cercuri vicioase cu celelalte tulburări produse prin „poluarea bacteriană" a intestinului subțire, centrate de malabsorbția generalizată *(fig. 17)*.

5.3.1.2. *Malabsorbția hidraților de carbon* se produce prin mecanisme complexe, cuprinzînd :

a) deficitul dizaharidazic enterocitar, secundar lezării microvililor ;

b) malabsorbția monozaharidelor ca rezultat al disfuncției metabolice enterocitare (Sleisinger — 1975, Lebenthal — 1981) ;

c) inhibiția transportului activ al monozaharidelor în mucoasa intestinală, de către acizii biliari liberi (mai ales dihidroxilați) rezultați prin deconjugarea bacteriană a sărurilor biliare (Gracey — 1971) ;

d) „șuntarea" absorbției hidraților de carbon, prin degradarea fermentativă intraluminală, catalizată de enzimele bacteriene cu transformarea în acizi organici și hidrogen, cu efect nociv intestinal, care închide un cerc vicios al sindromului de malabsorbție.

Această competiție bacteriană cu absorbția hidraților de carbon, sursă calorică esențială (în particular la sugar) contribuie la geneza malnutriției secundare tulburărilor absorbtive. La sugar, tulburările absorbției hidraților de carbon sînt mai accentuate decît la adult. În plus, diareea osmotică, produsă de dizaharidele neabsorbite și agravată de acumularea de apă și electroliți în lumenul intestinal, prin efectul hipersecretor hidroelectrolitic al toxinelor bacteriene, poate genera perturbări hidroelectrolitice cu gravitate particulară la sugar.

5.3.1.3. *Malabsorbția proteinelor* din sindromul de poluare bacteriană a intestinului subțire, are ca mecanism principal, degradarea bacteriană intraluminală a proteinelor alimentare, rezultînd substanțe azotate neutilizabile pentru sinteza proteică („șuntarea" absorbției proteice). Produșii de degradare bacteriană proteică pot fi absorbiți și excretați în urină, fenomen ce poate fi utilizat ca test de diagnostic al poluării bacteriene (exemplu : indicanul, produs de metabolism bacterian al triptofanului). De asemenea, dezaminarea bacteriană este o cauză importantă de deficit proteic, prin producerea de amoniac, care crește sinteza de uree (nivelele sanguine crescute de uree reprezintă un element orientativ pentru diagnosticul de poluare bacteriană). Deficitul proteic este frecvent întîlnit în

Scanned with OKEN Scanner

sindromul de poluare bacteriană a intestinului subțire, atît la copii cît și la adulți, realizînd un tablou clinic similar Kwashiorkorului.

Alte mecanisme ale deficitului proteic din acest sindrom, de importanță secundară sub aspect cantitativ sînt : a) malabsorbția prin scăderea activității enterokinazice și peptidazice din microvili (Toskes — 1975) ; b) inhibiția absorbției de dipeptide și aminoacizi de către acizii biliari deconjugați din lumenul intestinal (Burke — 1975) ; c) pierderea gastrointestinală de proteine (Burke — 1975). Testarea exsudației proteice intestinale, utilizînd albumină marcată Cr^{51} la bolnavi cu „ansă oarbă" evidențiază o pierdere proteică insuficient de mare pentru a fi răspunzătoare de gravitatea hipoproteinemiei, ce apare rapid în sindromul „de ansă oarbă".

5.3.1.4. *Malabsorbția lipidică* ocupă un loc central în fiziopatologia sindromului, cînd flora poluantă este dominată de anaerobi, mecanismul principal al malabsorbției fiind legat de capacitatea anaerobilor (în particular bacteroidele și Bifidobacterium) de a deconjuga sărurile biliare „blocînd" solubilizarea micelară a lipidelor alimentare, ce se realizează prin acțiunea tensioactivă a sărurilor biliare conjugate (Tabaqchali — 1969 ; Badley — 1969 ; King — 1979 ; Sleisinger — 1975 ; Lebenthal — 1981). Acest fapt a fost demonstrat experimental *in vitro* și *in vivo* la animale. „Contaminările" unilaterale cu coliformi (după modelul poluării din anomaliile gastrice) nu se însoțesc de steatoree, E. coli nefiind capabilă să inducă deconjugarea sărurilor biliare. Studiile *in vivo* au demonstrat că, atîta timp cît sărurile biliare conjugate sînt prezente în cantități mai mari decît „concentrația micelară critică", sărurile deconjugate nu determină prin ele înseși malabsorbția grăsimilor (Cheney — 1970).

În mod normal, acizii biliari primari sintetizați în ficat (acidul colic și chenodeoxicolic) sînt conjugați cu taurina și glicina, formînd sărurile biliare, care sînt eliberate în intestinul superior prin bilă. După participarea la solubilizarea micelară a lipidelor, ele sînt reabsorbite la nivelul ileonului (circuitul enterohepatic al sărurilor biliare) și numai o mică parte ajunge în intestinul inferior (în colon), unde bacteroidele florei normale catalizează enzimatic deconjugarea sărurilor biliare și apoi decarboxilarea acizilor biliari rezultați și, în final, procesele de oxidare rezultînd acizii cetobiliari, precum și reducerea la grupările alfa și beta-hidroxil. Acest proces de metabolizare bacteriană a sărurilor biliare, restrîns în condiții fiziologice la spațiul colonic, se extinde în sindromul de poluare bacteriană a intestinului subțire pînă la jejun.

În toate circumstanțele etiologice ale poluării bacteriene a intestinului subțire, cu proliferare masivă de anaerobi, deconjugarea sărurilor biliare și transformarea bacteriană a acizilor biliari la nivelul etajelor superioare intestinale, tulbură profund absorbția lipidică.

În afara „blocării" absorbției micelare a trigliceridelor alimentare, deconjugarea acizilor biliari contribuie la geneza malabsorbției din sindromul de poluare bacteriană a intestinului subțire și prin efectele nocive ale acizilor biliari liberi, care : *a*) inhibă absorbția apei și electroliților în intestinul subțire și în colon ; *b*) inhibă absorbția dipeptidelor și aminoacizilor ; *c*) inhibă transportul activ al monozaharidelor ; *d*) „șuntează" absorbția acizilor grași rezultați din lipoliza pancreatică printr-un proces de reesterificare a acestora în lumenul intestinal.

Scanned with OKEN Scanner

Acizii biliari liberi pot traversa prin difuziune pasivă mucoasa intestinală, crescînd nivelele serice de acizi biliari, fenomen ce poate fi utilizat ca test de diagnostic pentru sindromul de poluare bacteriană.

Prin tulburările de absorbție lipidică, în lumenul intestinal rămîne o cantitate mare de acizi grași neabsorbiți, care pot fi metabolizați bacterian, cu formare de hidroxiacizi cu lanț lung, neabsorbabili, unii fiind similari cu acidul catartic și acidul ricinoleic. Hidroacizii grași au acțiune inhibitorie asupra transportului apei și sodiului prin mucoasa intestinală și induc secreția de apă, fiind în parte responsabili de diareea apoasă din sindromul de poluare bacteriană. Dacă steatoreea este considerată *marker*-ul clinic al poluării cu anaerobi, diareea apoasă se produce, după cum reiese din datele fiziopatologice *(fig. 18)* din mecanisme complexe și poate apare în evoluția poluării atît cu anaerobi cît și cu germeni coliformi aerobi (*fig. 18*).

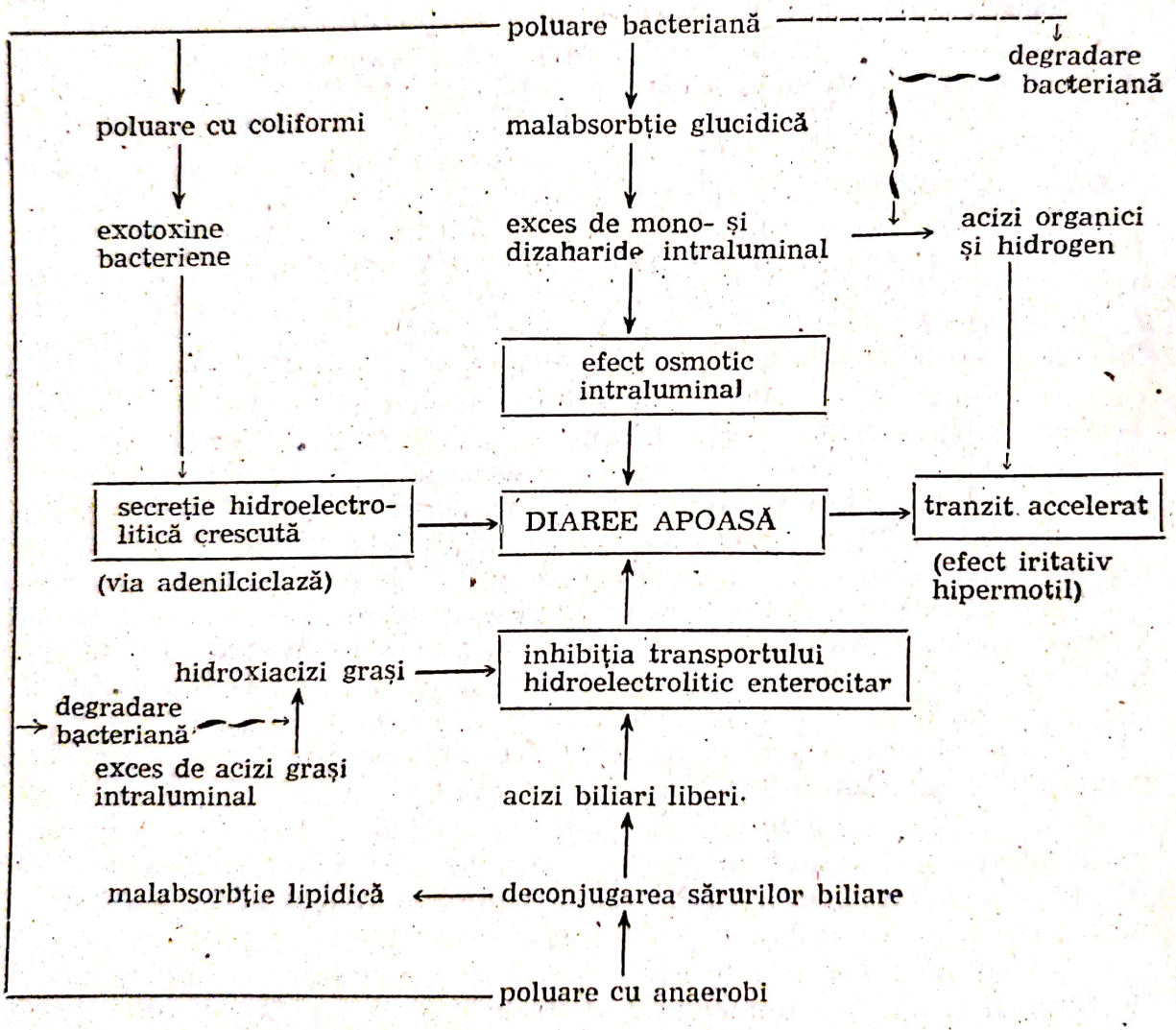


Fig. 18 — Mecanismele diareei apoase în sindromul de poluare bacetriană a intestinului subțire

5.3.1.5. *Malabsorbția vitaminei* B_{12}. De malabsorbția vitaminei B_{12} cu apariția semnelor clinice, hematologice și chiar neurologice de anemie megaloblastică sînt responsabili anaerobii (mai ales bacteroidele). Factorul

Scanned with OKEN Scanner

intrinsec este integru ; de asemenea receptorul ileal pentru absorbția complexului vitamină B_{12} — factor intrinsec (FI). Anaerobii bacteroizi leagă vitamina B_{12}, competiționînd cu FI și făcînd-o astfel neabsorbabilă. Ei pot lega chiar complexul vitamina B_{12} — FI. Aerobii nu realizează aceste performanțe.

Sinteza bacteriană intestinală de vitamină B_{12} nu suplează malabsorbția vitaminei alimentare. Se presupune că vitamina B_{12} de proveniență bacteriană nu se absoarbe la nivelul enterocitului ; o altă ipoteză discută existența unor analogi ai vitaminei B_{12}, produși de bacterii, care ar competiționa cu absorbția vitaminei B_{12} alimentară.

Anderson și Langford (1958) precizează legătura cauzală între poluarea bacteriană și malabsorbție, prin studiul bacteriologic comparativ al lichidului intestinal la sugari normali și sugari cu malabsorbție, prin boală celiacă sau fibroză chistică de pancreas, găsind diferențe mici, nesemnificative, și demonstrînd astfel, că produsele alimentare neabsorbite din cadrul malabsorbției primare, nu pot fi responsabile de exacerbarea bacteriană. În concluzie, malabsorbția din sindromul de poluare bacteriană este în mod cert efectul, și nu cauza exacerbării bacteriene. Ea închide apoi un cerc vicios cu procesele biochimice din lumenul intestinal, catalizate enzimatic de bacterii, avînd ca substrat principiile nutritive neabsorbite.

5.4. Tabloul clinic

Este dominat de sindromul de malabsorbție cu malnutriție secundară, mai mult sau mai puțin accentuată, cu repercusiuni asupra creșterii la copil.

Oricare ar fi cauza proliferării anormale a microorganismelor în lumenul intestinului subțire consecințele pentru bolnavi sînt aceleași : *a*) scăderea ponderală ; *b*) sindromul diareic cu steatoree ; *c*) anemia, cel mai frecvent megaloblastică, prin malabsorbția vitaminei B_{12} și acidului folic (pînă la vîrsta de 3 ani nevoile de vitamina B_{12} fiind acoperite în general din rezerve, anemia megaloblastică este consecința carenței de acid folic). Anemia are uneori o patogenie mixtă, prin deficitul de fier supraadăugat, consecință a malabsorbției fierului și, mai rar, a sîngerărilor masive, determinate de hipovitaminoza K severă ; *d*) tetania hipocalcemică și osteomalacia (consecințe ale malabsorbției calciului și hipovitaminozei D) ; *e*) edemele hipoproteinemice, ce apar mult mai rar în comparație cu tulburările de mai sus, reprezentînd un semn al balanței azotate prelungit negative ; *f*) neuropatia periferică în cazurile cu deficit sever de vitamină B_{12} care pune în dificultate diagnosticul diferențial cu anemia pernicioasă la copilul de vîrstă școlară. Datorită complexității tulburărilor de absorbție, aspectele clinice individuale sînt practic foarte variate, uneori mimînd boala celiacă, sau alte boli cu sindrom de malabsorbție, astfel încît, poluarea bacteriană a intestinului subțire trebuie să fie luată în discuție pentru diagnosticul oricărui bolnav cu malabsorbție.

Manifestările clinice depind și de natura anomaliei intestinale care determină proliferarea bacteriană.

Scanned with OKEN Scanner

5.4.1. **Diverticulii duodenali,** cauză frecventă de poluare bacteriană a intestinului subțire, sînt asimptomatici pînă ce proliferarea bacteriană, la început limitată la spațiul diverticular, ajunge să avanseze, poluînd întreg teritoriul duodeno-jejunal și manifestîndu-se clinic prin steatoree, scădere ponderală și anemie. Extinderea poluării „diverticulare" se face în ani de zile, perioadă în care bolnavii sînt asimptomatici (cei simptomatici precoce au diverticuli multipli). Uneori complicarea diverticulozei prin poluarea bacteriană este precedată de anemia prin hemoragii oculte ale mucoasei diverticulare.

5.4.2. **Punga oarbă de intestin subțire,** formată chirurgical („ansa oarbă"), evoluează de asemenea cu un interval liber lung (de luni și chiar ani de zile), pînă la apariția sindromului diareic cu steatoree și a anemiei megaloblastice prin deficit de vitamină B_{12}, semne majore ale poluării bacteriene a intestinului subțire.

5.4.3. **Anomalii congenitale obstructive.** Anamneza trebuie să caute circumstanțele etiologice cunoscute ale „contaminării" intestinale. Apariția diareei cu steatoree și/sau anemie după chirurgia gastrică, sugerează spre exemplu, disfuncția ansei aferente ca și fistula gastrojejunocolică. La copil chirurgia neonatală, precum și intervențiile ulterioare cu anastomoze și rezecții intestinale, reprezintă un element anamnestic cu valoare indubitabilă, pentru diagnostic.

Unele anomalii congenitale, generatoare de stază intestinală, dau o obstrucție parțială și nu reclamă intervenție chirurgicală precoce, manifestîndu-se tardiv, prin malabsorbția secundară poluării bacteriene a intestinului, deseori mimînd boala celiacă. Astfel sînt : malrotația, bridele congenitale, stenozele, diafragmele.

5.4.3.1. *Malrotația* se poate manifesta clinic prin vărsături și diarei episodice, o perioadă îndelungată de timp (ani), după care se completează tabloul malabsorbției generalizate, prin poluare bacteriană a intestinului subțire.

Malrotația este cea mai frecventă anomalie congenitală, asociată cu stază intestinală, care poate evolua fără „abdomen acut chirurgical" multă vreme. Majoritatea anomaliilor congenitale obstructive impun tratamentul chirurgical în perioada neonatală (exemplu : atrezia intestinală, hernia internă, volvulusul).

Diareea apoasă, severă, cu tulburări hidroelectrolitice și ale echilibrului acidobazic, poate fi manifestarea clinică a poluării bacteriene enterale din malrotație, mai ales la sugari, fiind de cele mai multe ori, expresia clinică a malabsorbției monozaharidelor, tulburare severă a absorbției glucidice, apărînd prin „atacul toxic" bacterian asupra enterocitului.

Boala începe ca o gastroenterită acută și se continuă cu persistența scaunelor apoase, conținînd glucide, cît timp acestea sînt menținute în alimentație. Deseori, tranzitul baritat nu evidențiază anomalia mecanică, dar ansele sînt dilatate, evocînd staza, ca și borborismele și mișcările intestinale vizibile la auscultația și respectiv inspecția abdomenului. La copiii mai mari, manifestările clinice ale malrotației sînt similare celor întîlnite la adulți : anorexie, grețuri, vărsături, paloare pasageră, scaune cu miros dezagreabil, plutind în apă, anemie megaloblastică. În plus, se produce întîrzierea de creștere. Hipoproteinemia cu edeme, frecventă la

Scanned with OKEN Scanner

adult, este rar întîlnită la copil. A fost descrisă în malnutriția severă a sugarilor mici, cu diaree severă, intratabilă, apărînd prin poluare bacteriană a intestinului subțire.

5.5. Examene paraclinice și de laborator

5.5.1. **Examenul radiologic** al tubului digestiv își aduce aportul în diagnostic, prin depistarea anomaliilor anatomice și de peristaltică intestinală. Chiar dacă nu se vizualizează clar zona „obstructivă" cu aspect tipic și dilatarea proximală (în „amonte" de obstrucție), descrise în malrotații, stricturi și stenoze congenitale, enteritele regionale, tuberculoza intestinală etc., *activitatea propulsivă slabă* într-un segment hipertrofiat poate fi suficientă pentru diagnosticul obstrucției subiacente și a suspiciunii de poluare intestinală a zonei de stază.

5.5.2. Odată suspectată poluarea bacteriană a intestinului subțire, se impune **evaluarea biologică a sindromului de malabsorbție** și a consecințelor acestuia asupra creșterii și stării de nutriție a copilului. Se vor face investigații pentru a delimita gravitatea tulburărilor de absorbție și a „sindromului biologic" carențial.

5.5.3. **Examenul bacteriologic.** Pentru a atribui poluării bacteriene tulburările întîlnite la bolnavul studiat, sînt necesare o serie de investigații bacteriologice. Analiza concentrației bacteriene în lichidul intestinal și tipizarea lor prin culturi pe medii selective este metoda directă și exactă de evidențiere a poluării bacteriene. Lichidul intestinal de studiat se poate recolta prin intubația gastrointestinală care, cu tot riscul contaminării bucale, rămîne o tehnică utilă. Sonda utilizată are orificiile astupate de o membrană de colodiu care, după poziționare, se sparge prin presiune de aer (tehnica Maignet) permițînd aspirația lichidului intestinal de la mai multe nivele (uneori proliferarea bacteriană apare numai în porțiunea distală a intestinului subțire). Tehnica este dificilă ; de aceea la copil se consideră suficientă recoltarea din duoden și jejunul superior, nivele practic sterile în mod normal. Se poate utiliza tubul Levin radioopac, sau capsula de biopsie intestinală. Recoltarea se face după 4 ore de post, în condiții de anaerobioză, pe mediu de glicerol. Recoltatul proaspăt se poate examina microscopic pentru paraziți (exemplu : giardia), se poate trece pe mediu imediat, sau se transportă înghețat la —20°C. După dezghețare se fac diluții seriate și culturi pe medii selective, pentru studiile bacteriologice cantitative.

Flora poluantă este complexă, astfel încît culturile evidențiază 10—20 specii bacteriene într-un eșantion de lichid intestinal. Pentru evaluarea poluării bacteriene, se iau în considerare valorile normale ale concentrației bacteriene în tubul digestiv :

— în salivă : 10^6 germeni/ml
— în sucul duodenal : 10^2—10^3 germeni/ml (aerobi, mai ales coci)
— în lichidul jejunal : sub 10^4 germeni/ml
— în lichidul ileal : 10^6—10^7 germeni pe ml : maximum 10^9 germeni/ml.

Jejunocultura nu este o investigație de rutină. Dificultăților de recoltare și cultivare, li se adaugă cele de tipizare a germenilor, pentru

diferențierea formelor patogene de cele saprofite și a formelor anaerobe de cele facultativ anaerobe.

5.5.4. **Teste indirecte.** Poluarea cu anaerobi, responsabilă de grave tulburări ale absorbției intestinale (vezi fiziopatologia sindromului), poate fi „diagnosticată" prin teste „indirecte" bazate pe fiziopatologia proliferării acestora în lumenul intestinal :

a) malabsorbția vitaminei B_{12} prin competiția bacteriană cu factorul intrinsec pentru legarea vitaminei B_{12} — evidențiată prin testul Schilling de absorbția vitaminei B_{12} cu factor intrinsec ;

b) deconjugarea bacteriană a sărurilor biliare, cu formarea de acizi biliari liberi, evidențiată prin :
   — cromatografia în strat subțire pentru detectarea acizilor biliari liberi în lichidul jejunal și în ser (sînt ușor absorbabili) ;
   — dozarea acizilor biliari în faza apoasă a centrifugatului de lichid jejunal (acizii biliari liberi precipită și lipsesc în faza apoasă) ;
   — testul respirator cu glicocolat marcat la C^{14} pe glicocol : în mod normal, după ingerarea glicocolatului marcat, glicocolul C^{14} se separă prin proces de deconjugare, ce se efectuează în colon ; glicocolul marcat este metabolizat cu eliberare de CO_2 marcat, care este captat în gazul expirat după 6—12 ore. Deconjugarea bacteriană se face în masă și precoce, în spațiul jejunal și ileal și, astfel, CO_2 marcat apare în respirație în cantitate mare și rapid (după 1—3 ore). Pentru fidelitatea testării se dozează și excreția fecală de acizi biliari (ex. : în pseudoobstrucție și rezecție intestinală, acizii biliari se pierd în cantitate mare prin fecale) ;

c) metabolizarea bacteriană a proteinelor se evidențiază prin :
   — dozarea indicanului urinar (metabolit al triptofanului) ; valori normale : sub 10 mg/zi ;
   — nivelul ureei sanguine (crescută prin dezaminarea bacteriană masivă) ;

d) modificările mucoasei intestinale prelevată bioptic : de obicei mucoasa intestinală este histologic normală, astfel încît, numai examenul ultrastructural poate evidenția modificări evocatoare ale „atacului" bacterian asupra enterocitului, eventual adeziunea bacteriilor la glicocalix ;

e) proba terapeutică : administrarea *per os* de antibiotice cu spectru larg (tetracicline, lyncomicină) timp de 5—7 zile, este urmată de ameliorarea steatoreei (apreciată prin dozarea acizilor grași în fecale sau prin balanță lipidică) și ameliorarea absorbției vitaminei B_{12}.

5.6. Tratamentul sindromului de poluare bacteriană a intestinului subțire

5.6.1. Poluarea bacteriană a intestinului subțire, sindrom complex, cu ample tulburări metabolice secundare, în primul rînd malabsorbție, deseori generalizată, reclamă în primul rînd eforturi terapeutice pentru **corectarea stării de nutriție,** la care se adaugă măsurile pentru eliminarea, sau cel puțin reducerea proliferării bacteriene și, dacă este posibil, refacerea integrității anatomice și funcționale a intestinului subțire.

Scanned with OKEN Scanner

Aportul nutritiv poate fi asigurat inițial, pentru o perioadă scurtă de timp din alimentația parenterală totală. Corecția deficitului nutrițional și de vitamine, prin administrarea de nutrimente și vitamine *per os*, în contextul unor performanțe absorbtive foarte reduse, trebuie să se facă în următoarele condiții :

a) sub monitorizarea conținutului glucidic al dietei, corelată cu toleranța pacientului : intoleranța la concentrația 2,5% impune excluderea glucidelor din dietă și administrarea lor pe cale intravenoasă ;

b) cu limitarea aportului lipidic (10—20 mg trigliceride cu lanț lung/zi) ;

c) cu suplimentarea cu trigliceride cu lanț mediu.

Administrarea de săruri biliare conjugate, pentru a corecta deficitul, nu este practicabilă, datorită costului mare și diareei pe care o induce cu regularitate ingestia de săruri biliare, deși scăderea *pool*-ului de săruri biliare conjugate este în mare parte răspunzătoare de malabsorbția lipidică din poluarea bacteriană enterală.

Tratamentul deficitului de vitamina B_{12}, se face în cazurile severe, cu anemie megaloblastică și semne neurologice, prin administrarea de vitamină B_{12} parenteral (100 micrograme/lună).

Manifestările clinice și biochimice de hipocalcemie reprezintă indicații pentru administrarea de vitamina D.

Purpura și sîngerările oculte, sau masive și/sau timpul de protrombină alungit semnificativ sînt indicații pentru administrarea de vitamină K parenteral.

5.6.2. **Tratamentul antimicrobian cu antibiotice și chimioterapice,** în special cu efect asupra florei anaerobe (tetraciclina, lyncomicina, metronidazolul) este încă mult controversat, în legătură cu indicațiile, precum și cu utilitatea administrării pe termen lung (luni și chiar ani de zile). Selecția unui antibiotic, bazată pe sensibilitatea bacteriană, nu este practică, pentru că, de obicei, flora este intens polimorfă.

Majoritatea autorilor recomandă terapia secvențială, „turnantă", în cure scurte de 3—7 zile, cu doze mici (1/3 din dozele uzuale) care controlează steatoreea și deconjugarea sărurilor biliare. Eficacitatea antibioterapiei se exprimă clinic prin dispariția steatoreei și prin absorbția normală a vitaminei B_{12}. Dacă există o leziune anatomică, tulburările reapar după întreruperea antibioterapiei.

Anomaliile obstructive gastrointestinale au o mare pondere în etiologia sindromului de poluare bacteriană enterală la copii. Silverman — (1983) consideră toți copiii care manifestă acest sindrom, potențial candidați la intervenția chirurgicală, cu excepția sclerodermiei și a pseudoobstrucției intestinale (de altfel cauze rare la copil).

5.6.3. **Tratamentul chirurgical** pentru corecția tranzitului intestinal se înscrie, în majoritatea cazurilor, printre obiectivele principale ale terapiei și impune diagnosticul precoce ale anomaliilor intestinale obstructive, cel puțin în cazurile cu tablou clinic semnificativ.

Dacă starea nutrițională deficitară impune temporizarea intervenției, tratamentul preoperator cuprinde atît corectarea acesteia, cît și antibioterapia. Vitamina B_{12} și vitaminele liposolubile, cu rol esențial homeostatic (K, D) trebuie să fie administrate parenteral. Starea nutrițională deficitară întunecă prognosticul postoperator, majoritatea leziunilor obstructive avînd ca remediu chirurgical rezecția intestinală.

Scanned with OKEN Scanner

Corecția chirurgicală a continuității intestinale, în obstrucția parțială prin stricturi intestinale sau aderențe, are rezultate excelente pe termen lung pentru că nu necesită rezecție extensivă sau „by pass" intestinal.

Tratamentul chirurgical este uneori impracticabil. Spre exemplu: diverticulii intestinali multipli ar impune rezecția intestinală extensivă, care ar determina o malabsorbție mult mai gravă, decît cea determinată de poluarea bacteriană (vezi pag. 150). De asemenea, enterita regională nu are indicații chirurgicale, datorită caracterului recurent al bolii și pentru că este greu de delimitat malabsorbția datorită bolii primare, față de cea determinată de poluarea bacteriană.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AMENT M. E., SHIMODA S. S., SAUNDERS' D. R. et all. — The Pathogenesis of Steatorrhea in Stasis Syndrome. Gastroenterology 1971, 60, 637.
2. BANWELL J. G., UISTLER L. A., GIANELLA R. A. et all. — Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome. Gastroenterology, 1981, 80, 834.
3. BJØRNEKLETT A., VIDDAL K. O., MIDTVEST T., NYGAARD K. — Intestinal and Gastric by pass. Scand. J. Gastroent. 1981, 16, 7, 681.
4. BJØRNEKLETT A., FAUSA O., MIDTUEDT T. — Small-Bowel Bacterial Overgrowth in the Postgastrectomy Syndrome. Scand., J. Gastroent., 1983, 18, 277.
5. BJØRNEKLETT A., FAUSA O., MIDTVEDT T. — Bacterial Overgrowth in Jejunal and Ileal Disease. Scand. J. Gastroent., 1983, 18, 289.
6. BJØRNEKLETT A., HØVERSTAD T., HOVIG T. — Bacterial Overgrowth. Scand. J. Gastroent., 1985, 20, suppl., 109, 123.
7. COSNES' Y., GENEDRE J. P., DE QUINTREC Y. — Role of the ileocecal valve and site of intestinal sesection in malabsorption after extensive small bowell resection. Digestion, 1978, 18, 329.
8. DONALDSON M. R., TOSKES P. PH. — The pathophysiologic Implications of Small Bowel Bacterial Owergrowth în: Gastrointestinal Disease; Sleisinger M. H., Fordtrom J. S'., Saunders Co., 1983, 49.
9. GORBACH S., NAHAS' L., LERNER Z., WEINSTEIN L. — Studies of Intestinal Microflora. Effect of Diet, Age and Periodic Sampling on Noumber of Fecal Microorganism. Gastroenterology, 1967, 53, 845.
10. GORBACH S. L. — Intestinal Microflora. Gastroenterology, 1971, 60, 110.
11. GRACEY M. — The Contaminaled Small. Bowel Syndrome: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Am. J. Clin. Nutr., 1979, 32, 234.
12. GRIGORESCU M., TĂPĂLAGĂ D., DUMITRAȘCU D. — Patologia clinică a acizilor biliari. Ed. Dacia Cluj-Napoca, 1983, 165.
13. ISAACS P. E., KIM Y. S. — Blind Loop Syndrome and Small Bowel Bacterial Contamination. Clin. Gastroent. 1983, 12, 395.
14. KING C. E., TOSKES P. F. — Small Intestine Bacterial Overgrowth Gastroenterology, 1979, 76, 1 035.
15. KLIPSTEIN F. A., ENGERT R. F., SHORT H. B. — Enterotoxigenity of Colonizning Coliform Bacteria in Tropical Sprue and Blind-Loop Syndrome. Lancet, 1978, 2, 342.
16. MATA L. J., JIMENEZ F., CORDON M. — Gastrointestinal Flora of Children with Protein-Calorie Malnutrition. Am. J. Clin. Nutr., 1972, 25, 1 118.
17. NEALE G., GOMPERTZ D., SCHÖNSBY H. et all. — The Metabolic and Nutritional Consequences of Bacterial Overgrowth in the Small Intestine. Am. J. Clin. Nutr., 1972, 25, 1 409.
18. NELSON E. W. — Textbook of Pediatrics. Saunders Co., 1983, 931.
19. PARKIN D. M., CELLAND D. B., O'MOORE R. R. et all. — Intestinal Bacterial Flora and Bile Salt Studies in Hypogamaglobulinaemia. Gastroent., 1972, 13, 182.

Scanned with OKEN Scanner

6. SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

Maria Stănescu

6.1. Definiție. Generalități

Tubul digestiv, ca furnizor esențial al energiei celulare, are rezerve funcționale imense, dar pentru funcția optimă trebuie îndeplinite cîteva condiții :

a) Fluxul secrețiilor (gastrică, pancreatică, biliară, intestinală) să fie adecvat calitativ.
b) „Traiectoria" digestivă să nu fie întreruptă sau deviată.
c) Intestinul să fie suficient de lung și capabil de mișcări normale propulsive și de amestec al alimentelor cu secrețiile digestive.
d) Suprafața mucoasă să fie capabilă de a sigura desfășurarea întregului complex de mecanisme digestive (la nivel intracelular epitelial), absorbtive, de resinteză și transport spre vasele sanguine și limfatice.
e) Circulația sanguină și limfatică să asigure preluarea în ritm normal a substanțelor furnizate de mucoasa intestinală.

Tulburarea oricăreia din aceste condiții poate duce la oprirea trecerii normale a uneia sau mai multor substanțe nutritive (lipide, proteine, glucide, vitamine, electroliți) către circulația sanguină sau limfatică, fenomen care definește *malabsorbția*.

Digestia și absorbția, cele două modalități majore de transformare și transport ale principiilor nutritive, se desfășoară succesiv, și, adesea intricat, astfel încît, înglobarea în termenul de malabsorbție a tuturor situațiilor ce alterează transferul de substanțe nutritive în circulație este admisă de majoritatea autorilor, separarea convențională a maldigestiei de malabsorbție, păstrîndu-se doar în interpretarea fiziopatologică a unor procese din boli bine conturate nosologic (maldigestia în mucoviscidoză, malabsorbția intestinală în celiachie).

Malabsorbția antrenează tulburări secundare, care închid cercuri vicioase cu ea însăși și care sînt centrate de cele mai multe ori de malnutriția protein-calorică (fig. 19).

Răsunetul general al acestui complex de tulburări definește *„sindromul de malabsorbție"*.

După mecanismul de producere și intensitatea fenomenelor generale, malabsorbția poate fi generalizată, pentru toate principiile nutritive, într-o măsură mai mare sau mai mică, ori selectivă, pentru un singur principiu nutritiv.

Scanned with OKEN Scanner

Descoperirea cauzei și descifrarea patogeniei malabsorbției sînt de cele mai multe ori dificile. Lipsa unor teste simple, cu valoare absolută în stabilirea diagnosticului face ca investigarea sindromului de malabsorbție să presupună un arsenal de probe biologice, funcționale, radiologice, imunologice etc., toate cu valoare limitată, din înmănuncherea cărora se poate trage o concluzie, adesea prezumptivă.

Vastitatea aspectelor clinice, fiziopatologice și de cercetare, cu ramificații în patologia extradigestivă fac din sindromul de malabsorbție un subiect permanent nou, reactualizat periodic, în funcție de metodele moderne de studiu.

Majoritatea bolilor cu sindrom de malabsorbție sînt boli ale intestinului subțire sau boli ce afectează funcția lui normală. Alte cauze ale sindromului de malabsorbție, interferînd cu oricare din condițiile funcției optime a tubului digestiv, enunțate mai sus, sînt în minoritate față de patologia intestinală.

6.2. Clasificarea fiziopatologică a sindromului de malabsorbție

Bolile ce evoluează cu sindrom de malabsorbție sînt grupate după principiul fiziopatologic, în jurul fenomenelor fizico-chimice esențiale ale proceselor de digestie și absorbție și anume: modificările substanțelor „substrat" care au loc în lumen, la suprafața mucoasei intenstinale, sau în enterocite, spre a deveni absorbabile, precum și transportul substanțelor liposolubile prin mediul apos al lumenului și al substanțelor hidrosolubile prin membrana lipoproteică. Se formează astfel cinci grupe mari de cauze ale malabsorbției:

1) anomalii ale fazei intraluminale — cu perturbarea proceselor de digestie;
2) anomalii ale fazei intestinale (enterocitare) de digestie și absorbție;
3) anomalii de structură ale tractului gastro-intestinal cu reducerea suprafeței de absorbție și/sau a timpului de contact a substanțelor din lumen cu suprafața absorbtivă;
4) anomalii ale fazei de „impact" al substanțelor absorbite cu circulația sanguină și limfatică;
5) cauze diferite.

Tabelul 15

CLASIFICAREA FIZIOPATOLOGICĂ A SINDROMULUI DE MALABSORBȚIE

Anomalii ale fazei intraluminale:

De cauză gastrică:
Hipersecreția gastrică acidă — sindromul Zollinger-Ellison

De cauză pancreatică:
Mucoviscidoza
Pancreatita cronică
Sindromul Schwachman
Deficitul de lipază
Malnutriția

De cauză hepatobiliară :
Prematuritatea
Hepatita neonatală
Atrezia biliară intra- şi extrahepatică
Boli ale tractului biliar
Ciroza
De cauză intestinală :
Sindromul de intestin scurt
Sindromul de poluare bacteriană a intestinului subţire

Anomalii ale fazei intestinale :
Fără leziuni morfologice ale mucoasei intestinale :
Intoleranţa congenitală la dizaharide
Malabsorbţia glucozei şi galactozei
Deficitul de enterokinază
Deficitul de transcobalamină
Malabsorbţia congenitală de acid folic
Malabsorbţia aminoacizilor :
Cistinuria
Boala Hartnup
Clorhidroreea familială
Sindromul de colon iritabil
Cu leziuni morfologice ale mucoasei intestinale :
Infecţii bacteriene enteroinvazive
Infecţii virale
Infestaţia cu Giardia Lamblia
Deficitul secundar de dizaharide
Intoleranţa la proteinele laptelui de vacă şi la proteinele din soia
Boala celiacă
Malnutriţia
Sprue tropical
Gastroenterita eozinofilică
Enterita de iradiere
Dermatita herpetiformă
Abetalipoproteinemia
Cu leziuni anatomice ale mucoasei intestinale :
Boala Crohn
Limfomul
Cu leziuni colonice :
Boala Hirschsprung cu enterocolită
Colita ulcerativă cronică

Anomalii de structură ale tractului gastrointestinal :
Malrotaţia
Stenoza jejunală/ileală
Polipoza ereditară
Intestinul scurt
Dumping sindrom postgastrectomie

Malabsorbţia prin defect eliberare :
Boala Whipple
Limfangiectazia intestinală
Abetalipoproteinemia

Malabsorbţia de cauze diferite :
Malabsorbţia de cauză endocrină :
Diabetul
Boala Addison
Hipertiroidismul
Hipoparatiroidismul
Ganglioneuromul, neuroblastomul
Defecte imunitare
Boala Wolman
Sclerodermia
Insuficienţa renală

Scanned with OKEN Scanner

6.2.1. **Anomalii ale fazei intraluminale a digestiei.** În acest grup de boli tulburările se conturează ca „maldigestive", afectînd una sau mai multe din etapele fazei intraluminale, care cuprinde procesele fizico-chimice de dizolvare a substanțelor hidrosolubile, de solubilizare micelară a grăsimilor sub acțiunea tensioactivă a sărurilor biliare, precum și hidroliza enzimatică a proteinelor, hidraților de carbon și a lipidelor sub acțiunea sucului gastric și pancreatic, în timpul pasajului gastrointestinal.

Caracteristica fiziopatologică comună a acestui grup este malabsorbția prin tulburarea transformării substanțelor alimentare în forme accesibile mucoasei intestinale, pentru procesele de digestie intracelulară de la nivelul epiteliului absorbtiv și pentru procesele de absorbție și de transport spre circulația sanguină și limfatică. Aceste procese se desfășoară ca o reacție în lanț, astfel încît, tulburarea uneia dintre etapele digestiei intraluminale poate afecta și alte etape.

6.2.1.1. *Anomalii de cauză gastrică*

6.2.1.1.1. Hipersecreția gastrică acidă — Sindromul Zollinger-Ellison. Secreția de gastrină a unor celule tumorale, avînd sediu unic sau multiplu, în pancreas și, rareori, în peretele gastric și duodenal, în nodulii limfatici sau în hilul splenic, determină, prin stimularea celulelor parietale gastrice, o secreție acidă extrem de crescută și o boală ulcerativă virulentă, recalcitrantă, a tractului gastrointestinal superior, astfel încît gastrectomia totală rămîne singura soluție terapeutică în scopul supraviețuirii. Celulele tumorale derivă din celulele „delta" ale pancreasului insular, nu secretă insulină și au în majoritate (2/3 din masa tumorală) configurație malignă.

Morbiditatea și mortalitatea nu sînt determinate de obicei de malignitatea tumorii secretante, ci de boala ulcerativă : apariția unor ulcere de dimensiuni mari (deseori peste 2 cm diametru) apărînd ca leziune unică sau multiplă în stomac, duoden și chiar în jejunul superior. Boala are manifestările clinice ale ulcerului peptic comun, cu un pronunțat caracter persistent și progresiv la care se asociază frecvent diaree. Uneori diareea precede simptomatologia de ulcer cu cîțiva ani (7% din pacienți au diaree fără simptomatologie de ulcer).

Lanțul fiziopatologic al tulburărilor din acest sindrom este inițiat de hipersecreția gastrică acidă, (peste 10 mEq HCl/h). Diareea se reduce prin aspirarea sucului gastric (!). În duoden și jejun ajung cantități mari de acid clorhidric. Scăderea accentuată a pH-ului intraluminal (pH = 1 în jejunul superior și 3,6 în jejunul inferior) determină :

a) modificări morfologice și structurale ale mucoasei gastrice și intestinale : hipertrofia pliurilor gastrice, îngroșarea mucoasei gastrice și duodenojejunale, atrofia vilozitară parcelară (în zonele cu păstrarea vilozităților, acestea sînt turtite și lățite), infiltrat cu eozinofile, polimorfonucleare în lamina propria, edem, hemoragie și eroziuni superficiale multiple ;
b) activarea pepsinei, care contribuie la apariția ulcerațiilor ;
c) inactivarea lipazei pancreatice (acidifierea intensă a mediului denaturează ireversibil lipaza) cu apariția steatoreei ;
d) precipitarea sărurilor biliare cu „inhibiția" solubilizării micelare a grăsimilor și accentuarea steatoreei ;

Scanned with OKEN Scanner

e) inhibiția activității factorului intrinsec (prin mecanism necunoscut, dar reversibilă la ajustarea pH-ului intestinal la valoarea 7), cu malabsorbția vitaminei B_{12} și anemie megaloblastică. Hiperaciditatea gastrică face diagnosticul diferențial cu anemia pernicioasă prin deficit de factor intrinsec, care se caracterizează prin anaclorhidrie. Hipergastrinemia este prezentă în amîndouă situațiile. În sindromul Zollinger-Ellison aceasta apare prin secreția gastrinică de origine tumorală, iar în anemia pernicioasă — prin hipersecreție gastrinică antroduodenală, datorită lipsei acidității din antrul gastric (inhibitorul fiziologic al secreției de gastrină).

6.2.1.2. *Anomalii de cauză pancreatică*

Secreția pancreasului exocrin, conținînd enzime puternic active în procesele de digestie lipidică (lipază), proteică (tripsina, chemotripsina) și glucidică (amilaza), pregătește majoritatea principiilor nutritive pentru faza inststinală (enterocitară) a digestiei și absorbției.

Insuficiența pancreatică exocrină generală, cît și deficitele enzimatice pancreatice izolate, se înscriu printre cauzele majore ale malabsorbției „de cauză intraluminală".

Scaunele grăsoase atrag atenția asupra malabsorbției lipidice ; în unele cazuri, insuficiența lipazică severă, cu pierderi masive de grăsimi fecale, dă scaunelor aspectul „de ulei", ce unge regiunea anală. Mirosul de „brînză" al scaunului, un miros caracteristic, puternic, sugerează malabsorbția proteică ; acesta apare datorită produșilor de degradare bacteriană, la nivel colonic, a proteinelor neabsorbite. În explorarea insuficienței pancreatice, examenul microscopic și examenul chimic al scaunului oferă date utile (vezi pag. 85) și sînt mai ușor de practicat decît dozarea activității enzimatice din sucul pancreatic.

Tabloul clinic în sindromul de malabsorbție „pancreatogenă" este marcat de carențele nutriționale severe, cu scădere ponderală accentuată (asociată cu întîrziere în creștere la copil) și are aspecte variate, în funcție de severitatea insuficiențelor enzimatice. Astfel, hipoproteinemia datorată malabsorbției proteice, care poate duce la edeme, se poate însoți de hipoprotrombinemie cu manifestări hemoragice diverse (de la cutaneomucoase, pînă la hemoragii cerebrale) ; malabsorbția lipidică antrenează deficite de vitamine liposolubile, cu manifestări clinice mai mult sau mai puțin severe : hemoragii prin hipovitaminoză K, hemeralopie prin hipovitaminoză A, rahitism, osteomalacie prin hipovitaminoză D, anemie hemolitică prin hipovitaminoză E. Malabsorbția pancreatogenă răspunde prin ameliorare dramatică la tratamentul de protezare cu enzime pancreatice.

6.2.1.2.1. Fibroza chistică de pancreas. Eroare metabolică înnăscută, cu transmisie antosomal recesivă, fibroza chistică de pancreas este o boală generalizată, exprimată prin disfuncția glandelor mucoase, cu debut din primele luni de viață sau mai tîrziu. Malabsorbția cu malnutriție secundară severă reprezintă „fațeta digestivă" a bolii și apare ca urmare a insuficienței pancreasului exocrin (vezi cap. 15).

6.2.1.2.2. Pancreatita cronică. Boală inflamatorie ireversibilă a pancreasului, pancreatita cronică apare în legătură cu o serie de factori predispozanți, în circumstanțe etiologice diferite, în funcție de

Scanned with OKEN Scanner

vîrstă : la adult — dominate de alcoolism, la copil — de anomaliile de dezvoltare funcțională sau structurală (pancreatitele ereditare).

Se consideră că forma cronică de pancreatită se diferențiază net, prin caracterul ireversibil și prognostic rău (deseori în legătură cu malignitatea), de pancreatita acută, chiar dacă aceasta din urmă evoluează în atacuri recurente. Pancreatita cronică este rară la copil, spre deosebire de pancreatita acută, descrisă în studiile recente ca o complicație frecventă a traumatismului abdominal, infecțiilor (mai ales virale) sau ca o boală iatrogenă (citotoxice, tetracicline etc.). Obstrucția ductului pancreatic (prin infestări parazitare, anomalii malformative ale ductului comun pancreato-biliar, stenoza ampulei Vater, calculi biliari în ampulă, stricturi canaliculare pancreatice) este discutată în etiopatogenia pancreatitei fibroase cronice : se pare că reprezintă mai degrabă o cauză a recurențelor de tip acut. Cazuri sporadice de pancreatită cronică la copil, s-au mai descris în unele boli vasculare de colagen, purpura Schönlein-Henoch și în glicogenoza tip I.

Steatoreea prin insuficiența pancreasului exocrin nu se manifestă clinic decît după o extindere a leziunilor de pancreatită cronică la peste 80% din pancreasul acinar.

6.2.1.2.3. Sindromul Schwachman-Burke. Boală rară, dar a doua cauză de insuficiență a pancreasului exocrin după mucoviscidoză, sindromul Schwachman-Burke este considerat o tulburare autosomal recesivă, cu mecanism încă necunoscut, care afectează diferite sisteme organice : pancreasul exocrin, măduva osoasă, creșterea metafizară.

Insuficiența pancreatică, în legătură cu un țesut acinar hipoplazic și înlocuit cu stromă grasă, se manifestă prin steatoree, ce apare imediat după naștere, cu severitate accentuată în primul an de viață și scade cu vîrsta. Malabsorbției de cauză pancreatică, cu lipoliză, proteoliză și amiloliză deficitară, i se adaugă, în unele cazuri, malabsorbția de cauză intestinală (mucoasă intestinală cu vilozități scurtate, torsionate și infiltrat inflamator în corion).

Sindromul de malabsorbție se asociază cu neutropenie cronică sau ciclică (cauză hematologică de infecții recurente și element patognomonic pentru diagnostic), disostoză metafizară și nanism.

6.2.1.2.4. Deficitul izolat de lipază pancreatică (boala Sheldon). Eroare metabolică autosomal recesivă, extrem de rară, cu absența lipazei pancreatice, deficitul de lipază determinînd malabsorbție lipidică, cu aspect particular al scaunelor, de „lichid uleios“ se manifestă de la naștere, dar nu are repercusiuni severe asupra creșterii (care rămîne satisfăcătoare). Absența lipolizei pancreatice este în parte suplează de lipaza lingual și gastrică și de fosfolipaza intestinală, ce asigură un aport suficient de acizi grași pentru a preveni prăbușirea ponderală. Greutatea corporală și creșterea sînt satisfăcătoare, mai ales dacă aceste mecanisme compensatorii sînt „ajustate“ de suplimentarea medicamentoasă a enzimelor pancreatice.

6.2.1.2.5. Malnutriția. Organ foarte activ metabolic, cu *turnover* crescut al proteinelor, pancreasul este particular vulnerabil la efectele subnutriției severe. În malnutriția proteincalorică, leziunile pancreasului acinar, de metaplazie epitelială și dilatație chistică ale ductelor, cu

Scanned with OKEN Scanner

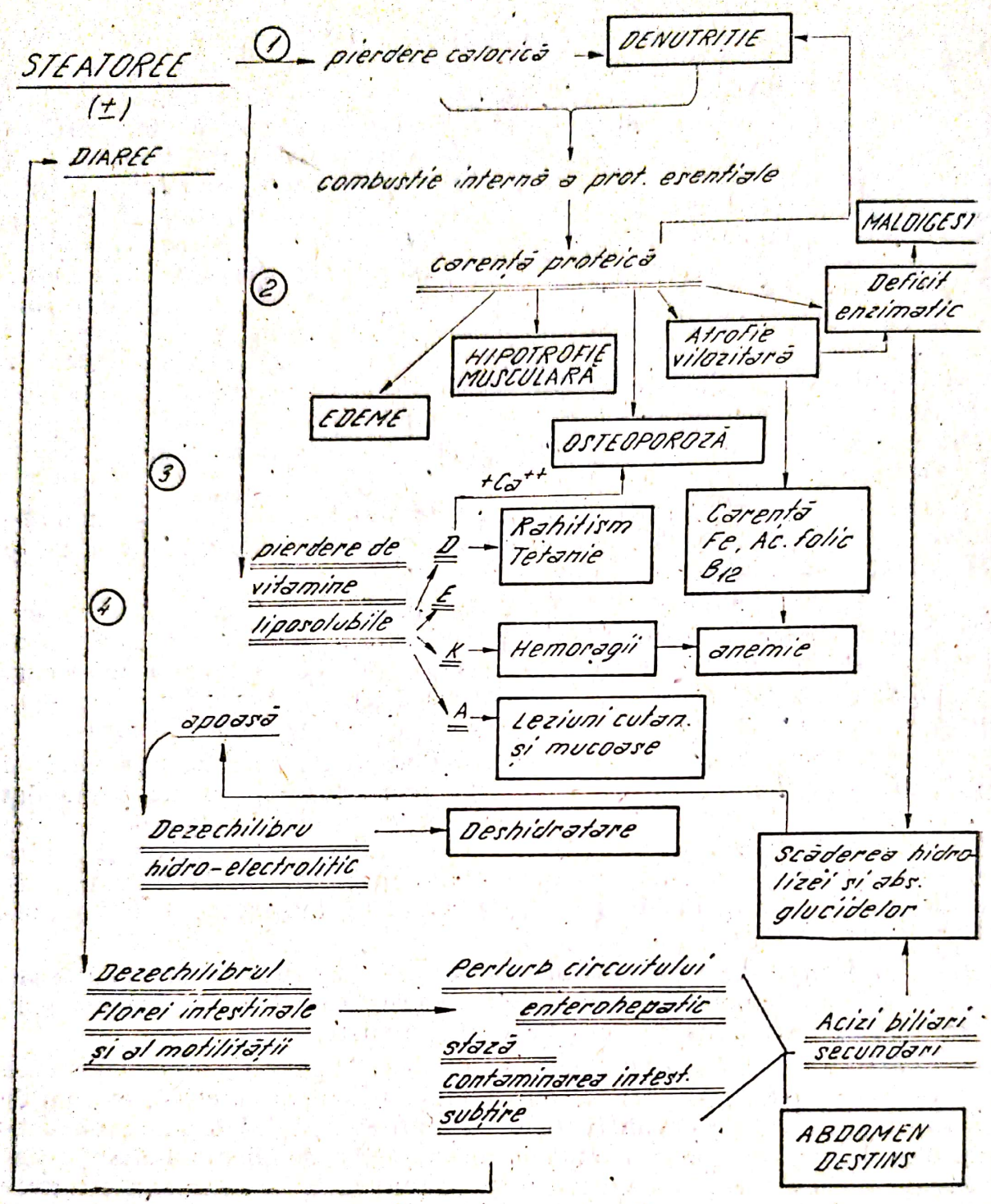


Fig. 19 — Schema fiziopatologică a sindromului de malabsorbție

proliferare conjunctivă de tip fibrotic, pot avansa pînă la gradul de atrofie a glandei, contribuind la sindromul de malabsorbție descris în malnutriție, (vezi pag. 383).

6.2.1.3. *Anomalii de cauză hepatobiliară*

Malabsorbția de cauză hepatobiliară apare în legătură cu rolul acizilor biliari conjugați în absorbția pe cale micelară a grăsimilor alimentare (vezi pag. 56). *Scăderea concentrației acizilor biliari conjugați* sub

„nivelul critic micelar" este o cauză importantă de malabsorbție, cu steatoree. Orice factor care interferă cu sinteza și circuitul enterohepatic al acizilor biliari, precum și cu conjugarea acestora cu glicina și taurina este generator de malabsorbție lipidică (vezi pag. 122). Cauzele majore ale scăderii concentrației acizilor biliari conjugați în lumenul intestinal sînt: colestaza, tulburările de conjugare a acizilor biliari, deconjugarea excesivă a sărurilor biliare, circuitul enterohepatic deficitar al acizilor biliari.

Malabsorbția lipidică de cauză hepatobiliară privează organismul de aportul caloric adecvat (trigliceridele alimentare reprezintă o sursă calorică importantă). Lipidele malabsorbite se elimină prin fecale (steatoree ± diaree). Ele pot forma cu ionii Ca^{++} și Mg^{++} săpunuri insolubile, „șuntînd" absorbția acestora. În plus, scăderea secundară a absorbției vitaminelor liposolubile accentuează sindromul carențial, prin tulburări specifice *(vezi fig. 20)*. S-a postulat de asmenea că formarea inadecvată de micelii poate afecta și absorbția principiilor nutritive hidrosolubile, accentuînd sindromul carențial și tulburările tranzitului intestinal, prin creșterea presiunii osmotice intraluminale, cu accentuarea sindromului diareic.

Tulburările diminuă după înlocuirea, cel puțin parțială, a grăsimilor alimentare prin trigliceride cu lanț mediu, a căror absorbție nu este condiționată de solubilizarea micelară (se face pe cale portală) (fig. 20).

6.2.1.3.1. Prematuritatea. La nou-născut există o limitare a absorbției lipidice, în legătură cu sinteza „imatură" a sărurilor biliare, care este mai pregnantă la prematuri. Fetusul este dependent de funcția excretorie placentară. La naștere are loc adaptarea funcțională a ficatului, pancreasului și tractului gastrointestinal. Fracțiunea acid-biliar-dependentă a fluxului biliar este redusă, la aproximativ 1/3 la nou-născutul normal.

Mecanismul malabsorbției lipidice acid-biliar-dependentă la prematur este insuficient elucidat. Se discută: sinteza inadecvată de acizi biliari (defect cantitativ sau calitativ); preluarea hepatică inadecvată; tulburarea conjugării (concentrația serică de acizi biliari este crescută la nou-născutul normal); secreția ineficientă de către hepatocit.

Concentrație intraluminală scăzută de acizi biliari
↓
Inhibiția solubilizării micelare a grăsimilor alimentare
↓
Malabsorbție lipidică → malabsorbție Ca++Mg++ → tetanie
↓
→ malnutriție
întîrziere în creștere
→ diaree/steatoree

↓
Malabsorbția vitaminelor liposolubile →
- piele uscată (A)
- hemeralopie
- osteopenie (D)
- hemoragii (K)
- hemoliză
- degenerescență musculară (E)

Fig. 20 — Schema fiziopatologică a malabsorbției hepatobiliare

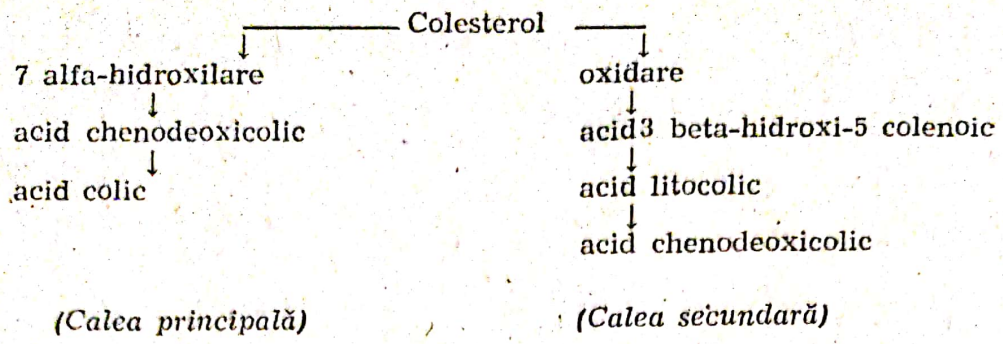


Fig. 21 — Căile de sinteză a acizilor biliari

În perioada fetală, sinteza hepatică de acizi biliari se face predominant pe calea acidului litocolic *(fig. 21)*, cale secundară, nesemnificativă. După maturarea funcțională completă a ficatului, sinteza acizilor biliari se face pe calea acidului colic.

În plus, la făt, conjugarea acizilor biliari, care începe din săptămîna a 22-a se face cu taurina. Conjugarea „de tip adult" cu glicina începe din săptămîna a 28-a și formează nivele normale de acid glicocolic, abia după prima lună de viață. Acidul taurocolic are acțiune inhibitorie asupra fluxului biliar, de unde „tendința colestatică a nou-născutului". Astfel, nou-născutul absoarbe doar 70—75% din lipidele laptelui uman și 45—60% din lipidele laptelui de vacă. După prima lună de viață, cînd se consolidează metabolismul normal al acizilor biliari, lipidele din laptele uman, perfect adaptate structural unei bune absorbții intestinale, se absorb în proporție de 90%. La aceasta contribuie și prezența unei lipaze specifice din laptele uman (lipidele din laptele de vacă se absorb în proporție de 70—75%).

Testarea prin intubație a concentrației acizilor biliari în bilă la prematuri, a evidențiat un nivel scăzut, sub concentrația critică micelară. Se discută :

— *pool*-ul scăzut de săruri biliare, comparativ cu nou-născutul la termen și mult mai scăzut, comparativ cu sugarul mai mare și adultul ;
— capacitatea scăzută a vezicii biliare de a concentra bila ;
— eliberarea scăzută de pancreozimină (hormon stimulator fiziologic al secreției de săruri biliare).

Toate aceste aspecte ale malabsorbției lipidice la prematuri trebuie luate în considerație pentru alimentația acestuia (utilizarea trigliceridelor cu lanț mediu), cu atît mai mult cu cît ele există în contextul unei imaturități morfologice și/sau funcționale ale întregului tub digestiv. Vitaminele liposolubile (A, D, K, E), malabsorbite în acest context, trebuie suplimentate la prematuri sub forma hidrosolubilă. Nevoile de calciu și magneziu trebuie de asemenea luate în considerare, absorbția ionilor Ca^{++} și Mg^{++} fiind compromisă (vezi pag. 121).

6.2.1.3.2. Hepatita neonatală. Apărînd prin infecții intrauterine sau perinatale și, mai rar, postnatale (cu virusuri bacterii, protozoare, spirochete) sau prin anomalii metabolice congenitale (galactozemia, deficit de alfa-1-antitripsină), hepatita neonatală poate fi o cauză de malabsorbție severă, prin evoluția cu icter colestatic, favorizată de „tendința colestatică a nou-născutului", din cadrul imaturității funcționale a hepatocitului. În primele 3—4 săptămîni de viață, sinteza acizilor biliari con-

Scanned with OKEN Scanner

tinuă să urmeze predominent „calea fetală" a acidului litocolic *(vezi fig. 21)*. Prin efectul inhibitor asupra fluxului biliar acidul taurolitocolic favorizează evoluția colestatică a hepatitei neonatale. Față de acest efect apare ca mecanism compensator sulfatarea acidului taurolitocolic. Acidul sulfatat competiționează prin absorbție rapidă cu acizii biliari normali (acidul glicocolic), lăsîndu-i pe aceștia din urmă în lumenul intestinal, pentru a asigura un minimum de acțiune micelară, pentru absorbția grăsimilor alimentare. Acidul taurolitocolic sulfatat, absorbit în exces în circulația generală nu amplifică nivelul acizilor biliari din ser (crescut prin colestază), datorită unui *clearance* renal crescut (de 15 ori mai mare decît cel al acizilor biliari nesulfatați).

Scăderea excreției hepatice de acizi biliari în intestin, prin colestază, cu dispersarea *pool*-ului de acizi biliari în circulația sistemică (acizi biliari serici și urinari crescuți) determină malabsorbția lipidică severă, responsabilă în mare parte de întîrzierea în creștere *(vezi fig. 20)*.

În studiile histopatologice ale hepatitei neonatale s-a observat prezența celulelor gigante, ca aspect histologic evolutiv, în stadiile avansate ale hepatitei prin infecții intrauterine de diferite etiologii. Prin identificarea acestor celule în zonele periferice ale lobulilor, în colestaza experimentală, s-a propus luarea în considerație a gigantocelulelor ca pe un *marker* histologic al colestazei, în evoluția oricărui tip etiologic de hepatită neonatală.

6.2.1.3.3. Atrezia biliară intra- și extrahepatică. Teoriile vechi, incriminînd tulburări de recanalizare a ductelor biliare embrionare, cu patogenie malformativă a atreziei biliare, par să fie eliminate de studiile histopatologice din ultimele decenii. Deși datele sînt încă incerte, acestea din urmă par să demonstreze că atrezia biliară intra- și extrahepatică sînt două aspecte ale aceleiași boli : infecția intrauterină, determinînd o reacție inflamatorie sclerozantă și obliterantă a lumenului căilor biliare intra- sau extrahepatice, în funcție de sediul focarului principal al inflamației.

Atrezia biliară extrahepatică reprezintă 80% din leziunile obstructive hepatice. Proliferarea ductelor biliare (neocanalicule biliare), ca răspuns compensator la imposibilitatea evacuării bilei din canalele teritoriale, reprezintă elementul histopatologic aproape patognomonic pentru obstrucția căilor extrahepatice.

Atrezia intrahepatică se consideră în cazurile cu arbore biliar extrahepatic permeabil. Elementul histopatologic esențial îl constituie absența sau reducerea marcată a canaliculelor biliare din spațiile porte.

Clinic, în atrezia biliară extrahepatică, se remarcă debutul precoce al colestazei prin icter, de obicei în prima săptămînă de viață, uneori chiar în primele 24 ore (rareori după 1—2 săptămîni). Icterul este persistent sau progresiv, căpătînd treptat o nuanță verzuie, iar din punct de vedere al tulburărilor digestive este remarcabilă absența acestora în prima etapă, precirogenă de evoluție a bolii. Apetitul este normal, sugarul crește în greutate, dar scaunele sînt decolorate (acolice) în permanență, din primele zile de viață. Ciroza biliară se instalează cel mai frecvent după 2—3 luni de viață. Debutul precoce al cirozei, la sfîrșitul primei luni de viață, din unele cazuri, sugerează că procesul de fibroză a început intrauterin.

Scanned with OKEN Scanner

În atrezia biliară intrahepatică, colestaza debutează în primele 3 luni de viață. Se poate însoți de aspect dismorfic al sugarului sau de alte malformații congenitale, mai ales cardiovasculare și vertebrale (atrezia biliară sindromatică) sau poate apare izolat (atrezia nesindromatică), cu debut precoce (în primele săptămîni de viață) sau tardiv (după vîrsta de 1 an și jumătate, chiar 2 ani). Tabloul clinic are diverse variante, avînd ca elemente comune icterul, scaunele acolice, urinile hipercrome, hepatomegalia, pruritul și xantoamele. Prognosticul este de asemenea variabil, reflectînd natura heterogenă a sindromului.

Scaunele acolice, prin absența stercobilinei și stercobilinogenului, sînt voluminoase, nelegate și conțin grăsimi (steatoree), în funcție de caracterul permanent și progresiv sau intermitent, al deficitului de acizi biliari din intestin *(vezi fig. 20)*. Cînd canalele intrahepatice nu sînt complet atrepsice, se poate elimina o oarecare cantitate de bilă în tractul intestinal, care să susțină o absorbție parțială de grăsimi.

Malabsorbția lipidică datorită colestazei (vezi pag. 122) este ameliorată de dieta hipolipidică suplimentată de trigliceridele cu lanț mediu, cu absorbție acid-biliar-independentă.

6.2.1.3.4. Bolile tractului biliar. Chistul de coledoc și stenoza congenitală a coledocului inferior, sînt boli malformative rare, apărînd izolat, sau în asociere cu alte leziuni ale căilor biliare sau ale parenchimului hepatic. Ele pot fi cauză de malabsorbție, prin colestază prelungită, cu evoluție spre ciroză biliară progresivă. Aceste anomalii se pot prezenta cu un tablou similar celui din atrezia biliară extrahepatică, atît clinic cît și histologic, diferențierea făcîndu-se doar prin colangiografie. Tratamentul este chirurgical : derivație biliodigestivă.

6.2.1.3.5. Ciroza. Printre consecințele leziunilor hepatice grave din ciroză, precum și ale tulburărilor circulatorii din cadrul hipertensiunii portale, se numără și malabsorbția, avînd ca mecanism principal alterarea circuitului enterohepatic al sărurilor biliare* prin : sinteza inadecvată de acizi biliari primari (disfuncție hepatocitară) ; excreție deficitară de acizi biliari în intestin (alterarea fluxului biliar) ; absorbție defectuoasă a sărurilor biliare (tulburarea întoarcerii venoase).

Prin scăderea concentrației sărurilor biliare în intestin sub nivelul concentrației critice micelare, ca urmare a tulburărilor de mai sus, malabsorbția grăsimilor alimentare inițiază întregul lanț fiziopatologic schițat în figura 20.

Hipertensiunea portală, cu tulburarea întoarcerii venoase portale și tulburarea circulației limfatice, agravînd malabsorbția lipidică de cauză biliară contribuie în același timp, prin preluarea deficitară de la nivel intestinal a proteinelor, la agravarea hipoproteinemiei (inițiată de insuficiența hepatocelulară a ciroticului). Prin înlănțuirea acestor tulburări de absorbție intestinală la cercurile vicioase din fiziopatologia cirozei, se instalează o stare de nutriție deficitară severă.

---

* În mod normal se sintetizează 0,2—0,5 g săruri biliare/24 h, cantitate egală cu cea excretată în fecale [în urină apar doar urme fine de săruri biliare — (S.B.)]. *Pool*-ul de S.B. este de 2,5—4,5 g. Întregul *pool* de S.B. trece prin circuitul enterohepatic de două ori în cursul unui singur prînz. Acest circuit rapid este esențial pentru absorbția grăsimilor alimentare.

Scanned with OKEN Scanner

6.2.1.4. *Anomalii de cauză intestinală*

6.2.1.4.1. Sindromul de intestin scurt cuprinde tulburările ce apar după intervențiile chirurgicale, cu rezecție intestinală și în cadrul intestinului scurt congenital (situație mai rar întîlnită). Aceste tulburări sînt centrate de malabsorbție mai mult sau mai puțin severă, cu malnutriție secundară. Malabsorbția apare atît prin tulburări ale fazei intraluminale a digestiei, cît și prin reducerea suprafeței absorbtive intestinele (vezi pag. 150).

Cauzele intraluminale ale malabsorbției din sindromul de intestin scurt :

a) Hipersecreția gastrică acidă. La 50% din bolnavii cu rezecții intestinale masive, apare o hipersecreție gastrică acidă ce poate genera ulcere peptice. De obicei însă, fenomenul este tranzitoriu, dispărînd în toate cazurile care supraviețuiesc celorlalte repercusiuni ale rezecției extensive. Malabsorbția generată de hipersecreția gastrică acidă, apare prin scăderea pH-ului intraluminal intestinal, sub nivelul necesar activității catalizatoare a enzimelor pancreatice, pentru procesele de digestie intraluminală.

b) Scăderea *pool*-ului de săruri biliare. Întreruperea circuitului enterohepatic al sărurilor biliare, cu excreție fecală excesivă, descrisă în rezecțiile ileale, (ileonul terminal fiind sediul reabsorbției acizilor biliari), compromite formarea miceliilor, indispensabilă absorbției grăsimilor alimentare, determinînd steatoree și întreg ansamblul de tulburări secundare acesteia *(vezi fig. 20)*.

c) Poluarea bacteriană a intestinului restant postrezecție. Cauză a malabsorbție severă, poluarea bacteriană a intenstinului restant (vezi pag. 102) apare mai ales după rezecțiile ce înlătură valvula ileocecală, element important al homeostaziei florei intestinale. La aceste mecanisme se adaugă în timp insuficiența pancreasului exocrin din cadrul malnutriției, consecință inevitabilă a rezecției intestinale extensive.

6.2.2. Anomalii ale fazei intestinale a digestiei și absorbției

Mecanismele malabsorbției prin anomalii ale fazei intestinale cuprind : deficitele enzimatice și erorile metabolice înnăscute ale mucoasei intestinale, deficitele enzimatice dobîndite, disfuncțiile mucoasei intestinale prin leziuni morfologice și/sau anatomice, reducerea suprafeței absorbtive prin anomalii de structură ale tractului gastrointestinal și/sau contactul redus al substanțelor nutritive cu suprafața absorbtivă.

6.2.2.1. *Anomalii fără leziuni morfologice ale mucoasei intestinale*

6.2.2.1.1. Intoleranța congenitală la dizaharide (vezi pag. 295).

6.2.2.1.2. Malabsorbția glucozei și galactozei (vezi pag. 306).

6.2.2.1.3. Deficitul de enterokinază Enzimă secretată de mucoasa duodenală, enterokinaza este activatorul enzimelor proteolitice pancreatice, catalizînd conversia tripsinogen — tripsină și chemotripsinogen — chemotripsină. Prin cataliza în lanț, tripsina și chemotripsina catabolizează conversia procarboxipeptidază-carboxipeptidază. Maldigestia

Scanned with OKEN Scanner

prin deficit de activare a proteolizei pancreatice, din deficitul congenital de enterokinază, descrisă pentru prima dată în 1965, este o cauză rară de malabsorbție proteică. Mucoasa duodenală cu deficit enterochinazic este morfologic și structural normală.

Tulburarea este confundată cu deficitul congenital de tripsină pancreatică, uneori cu alergia la proteinele din lapte. Diagnosticul de certitudine se face prin studiul enzimologic al secreției pancreatice, care evidențiază absența enzimelor proteolitice, cu apariția acestora, după adăugarea de enterokinază sau mucoasă duodenală normală la substrat (sucul pancreatic).

Sindromul de malabsorbție se manifestă din primele luni de viață, uneori chiar de la naștere și se accentuează progresiv prin insuficiență pancreatică, cu steatoree și alterări morfofuncționale intestinale, secundare malnutriției severe, ce se instalează prin implicațiile metabolice și nutriționale ale deficitului proteic.

Creșterea întîrziată, edemele proteinemice și hepatomegalia, hipotrofia musculară, osteoporoza, consecințe ale deficitului proteic, completează tabloul fiziopatologic.

6.2.2.1.4. Deficitul de transcobalamină. Malabsorbția vitaminei B_{12}, prin deficit congenital de transcobalamină intestinală (receptor al vitaminei B_{12}, localizat în mucoasa ileonului terminal) este o cauză rară a deficitului de vitamină B_{12}, și se poate confunda cu malabsorbția selectivă a vitaminei B_{12}, prin deficit de factor intrinsec. Diferențierea se face prin testul Schilling de absorbție a vitaminei B_{12}, efectuat cu și fără factor intrinsec: în deficitul de transcobalamină, absorbția vitaminei B_{12} nu se corectează prin adăugarea factorului intrinsec.

Diagnosticul diferențial cu malabsorbția vitaminei B_{12}, prin competiție bacteriană cu factorul intrinsec, din cadrul sindromului de poluare bacteriană a intestinului subțire, precum și diagnosticul diferențial cu bolile ce evoluează cu leziuni ileale (sediul fiziologic al absorbției vitaminei B_{12}) se face prin contextul clinic și fiziopatologic în care apare deficitul de vitamină B_{12} (vezi pag. 106, 138).

Deficitul congenital de transcobalamină II, una din proteinele care transportă vitamina B_{12} către țesuturi este o boală rară, care debutează neonatal, cu anemie megaloblastică severă, care se asociază cu retard psihomotor, sindrom de malabsorbție și tulburări imunologice (hipogammaglobulinemie).

6.2.2.1.5. Malabsorbția congenitală de acid folic. Malabsorbția selectivă de acid folic, apărînd ca o tulburare metabolică congenitală a mucoasei intestinale, este extrem de rară. Deși nevoia zilnică de acid folic este de 50 micrograme, deficitul de absorbție intestinală a acidului folic este foarte grav, prin implicațiile neurologice, hematologice etc., datorită faptului că omul nu poate sintetiza acid folic.

6.2.2.1.6. Cistinuria. Boală metabolică genetică, transmisă autosomal recesivă, sau în formă recesivă incompletă, se încadrează în sindromul de malabsorbție selectivă a aminoacizilor dibazici, în care tulburarea de absorbție intestinală este asociată cu aminoaciduria dibazică și nu se manifestă clinic prin tulburări gastrointestinale decît în rare cazuri, în care simptomatoligia este minoră. La unii pacienți există o tendință de a dezvolta calculi renali, cistina fiind insolubilă în urină. Malabsorbția

Scanned with OKEN Scanner

intestinală influențează mai puțin prognosticul decît cistinuria, care duce la *exitus* prin insuficiență renală.

6.2.2.1.7. Boala Hartnup. Descrisă pentru prima oară de Baron în 1956, boala are manifestări multiple și grave, cu mecanisme fiziopatologice incomplet elucidate. Dintre acestea tulburarea absorbției intestinale a acizilor monoaminocarboxilici, care apar în urină sub forma produșilor rezultați din degradarea lor de către bacteriile intestinale, este responsabilă în mare parte de tulburările neurologice și psihice care conturează tabloul clinic al bolii, datorită acestor produși cu efect toxic.

6.2.2.1.8. Clorhidroreea familială. Boală diareică cronică, manifestă din primele ore după naștere, apare prin pierdere intestinală de clor, cu mecanism încă neelucidat : opiniile se împart între ipoteza secreției excesive de clor și ipoteza absorbției defectuoase.

În unele cazuri, deși mucoasa intestinală este morfostructural normală, se asociază deficitul dizaharidazic, care domină tabloul clinic, prin intoleranță la dizaharide și deviază diagnosticul.

Clorhidroreea familială poate fi suspectată în cazurile de diaree apoasă, cu scaune numeroase (15—20 pe zi), asociate cu alcaloză metabolică, iar conținutul foarte mare de cloruri al scaunelor, confirmă diagnosticul (la adult poate atinge 150 mEq/l, la copii 30—100 mEq/l, depășind suma ionilor Na^+ și K^+). Alcaloza apare prin tulburarea schimbului ionic dintre ionul Cl^- din lumenul intestinal și ionul bicarbonic (HCO_3) din interstițiu și depinde în mare măsură, dacă nu în întregime, de aportul alimentar de clor. Ea se însoțește de acidurie „paradoxală", printr-o dereglare a funcției tubulare renale, ce pare să fie în raport cu o tulburare a reabsorbției ionului bicarbonic (R. Dumas — 1970).

6.2.2.1.9. Sindromul de colon iritabil. Entitate clinică cu simptomatologie variabilă, sindromul de colon iritabil se poate manifesta la orice vîrstă și în afara unei boli organice a colonului, deseori generator de diaree cronică.

La copil incidența maximă se notează între 8 luni și 3 ani, iar tabloul clinic cel mai frecvent este diareea cronică, care evoluează ca un episod continuu (de cîteva săptămîni, luni) sau recurent. Debutul se face de obicei prin colici abdominale și treptat, apar scaunele frecvente (3—6 pe zi), conținînd alimente nedigerate și mucus (element de iritație colică). Apetitul este normal, creșterea normală. Diagnosticul este sugerat de *evoluția cronică a diareei la un copil aparent sănătos*. Diareea este precipitată de emoții, *stress*. După vîrsta de 3 ani, majoritatea copiilor cu „colon iritabil" devin asimptomatici. Uneori copiii rămîn anxioși (după examene medicale numeroase și inutile). Istoricul familial notează în majoritatea cazurilor tulburări funcționale intestinale.

Malabsorbția este o complicație rară a acestui sindrom și are ca mecanism contactul redus al principiilor nutritive cu suprafața absorbtivă a mucoasei intestinale, prin tranzit accelerat. Timpul de tranzit normal — gură-anus — la copilul mic este de $23,4 \pm 7,6$ ore ; la cei cu „colon iritabil" este de $14 \pm 4,2$ ore.

Cantitatea totală de fecale eliminate pe zi este normală, dar fracțiunea hidrică extractibilă este crescută. Cu acest punct de plecare, cercetările asupra formării și eliminării scaunelor au concluzionat că există o tulburare a motilității colonice, cu spasm rectal, segmentul rămînînd

virtual închis pentru fecale, care nu sînt astfel desicate (rectul fiind sediul desicației). Spasmul dispare noaptea, ceea ce explică aspectul normal al primului scaun de dimineață. Cum apare această tulburare, ca răspuns la *stress* și emoții, nu se cunoaște încă.

În colonul iritabil, contracțiile segmentare sînt accentuate. Stimulul fiziologic principal este alimentația, mai ales în momentul golirii gastrice. Nivelele serice mult crescute de prostaglandină Fa din colonul iritabil, par să fie un argument pentru acțiunea stimulatorie a acestora asupra contracțiilor segmentare. Se pare că mecanismul principal al tulburărilor din colonul iritabil este reprezentat de lipsa unei integrări adecvate a contracțiilor segmentare cu mișcările propulsive „în masă", care apar în mod normal în transvers de 3—4 ori pe zi și transportă conținutul transversului pînă la rect.

Cantitatea crescută de acizi biilari liberi, găsită în fracțiunea hidrică extractibilă a fecalelor, în „colonul iritabil", sugerează diareea de tip catarctic, prin acțiunea inhibitorie a acizilor biliari liberi asupra absorbției apei și electroliților în colon. Jones și Diver Haher (1985) consideră poluarea bacteriană a intestinului subțire, complicație posibilă a tulburărilor de motilitate din colonul iritabil, responsabilă de creșterea acizilor biliari liberi.

Morfologia normală a mucoasei intestinale din „colonul iritabil" și dozările enzimatice în mucoasa intestinală, testarea pH-ului fecal fac diagnosticul diferențial cu diareea osmotică din intoleranța la dizaharide.

Coproculturile negative fac diagnosticul diferențial cu enterocolitele cronice specifice (ex. : Shigelloza).

Giardiaza, care mimează deseori „colonul iritabil" este înlăturată din diagnostic prin examene parazitologice repetate ale fecalelor, sucului duodenal și bilei.

Proba terapeutică prin dieta cu procent de grăsimi crescut care duce la ameliorarea și chiar dispariția diareei la peste 80% din cazuri este un element important de diagnostic. Acest efect apare prin reducerea golirii gastrice și stimularea eliberării de colecistokinină, care favorizează activitatea motorie colonică normală.

Dietele restrictive reprezintă o greșeală ; ele aduc un aport caloric scăzut și nu ameliorează tulburările de tranzit din colonul iritabil. Astfel, întîrzierea în creștere din colonul iritabil este deseori iatrogenă. Efectele pozitive ale dietei cu procent crescut de grăsimi (reprezentînd 30—50% din aportul caloric total) se obțin în 3—14 zile și sînt suficiente în majoritatea cazurilor ca măsură terapeutică.

„Educarea" defecației, pentru a realiza „toaletă matinală" a colonului, printr-un scaun emis foarte devreme, este deosebit de utilă, dacă se poate realiza.

6.2.2.2. Anomalii ale fazei intestinale a digestiei și absorbției cu leziuni morfologice ale mucoasei

6.2.2.2.1. Infecții bacteriene enteroinvazie: Prin studiul interacțiunii dintre bacteriile și virușii enteropatogeni cu mucoasa intestinală s-a realizat o delimitare mai clară a sindroamelor clinice pe criterii fiziopatologice. Atacul infecțios, bacterian sau virusal, asupra intestinului, are două aspecte patogenice esențiale :

a) *neinvaziv*, cu multiplicarea organismelor în lumenul intestinal, aderiune la mucoasa intestinală, influențîndu-i funcția prin enterotoxine, fără să producă modificări morfologice sau structurale ale mucoasei (mecanism enterotoxigen) sau producînd leziuni structurale, mai ales ale microvililor (mecanism enteropatogen) ;

b) *invaziv*, cu penetrația mucoasei intestinale și multiplicarea organismelor în celulele epiteliale, sau chiar penetrația în lamina propria și invazie sistemică.

Infecțiile bacteriene care acționează la nivel intestinal prin mecanism invaziv se clasifică fiziopatologic în cadrul sindroamelor de malabsorbție cu anomalii ale fazei intestinale a proceselor de digestie, și absorbție, prin leziuni morfologice ale mucoasei intestinale, produse de aceste infecții.

Infecția poate fi limitată la intestinul subțire sau colon, dar cele mai multe microorganisme enteroinvazive afectează intestinul în întregime, determinînd enterocolite cu scaune mucoide, sanguinolente și tenesme. Acest grup cuprinde :

— infecțiile cu Shigella, E. coli enteroinvaziv, Yersinia enterocolitica, Campylobacter, care pătrund în epiteliul intestinal și se pot vedea la examenul microscopic în enterocite, unde se multiplică și determină ulcerații superficiale ale mucoasei.

— infecțiile cu Salmonella, care invadează lamina propria și induce o importantă reacție inflamatorie locală. Prin trecerea în circulația sistemică produce infecții la distanță.

Sugarii sub 6 luni au o susceptibilitate crescută la infecții cu E. coli patogen, în legătură cu apărarea imunologică bazată în această perioadă pe transferul materno-fetal de imunoglobuline. Anticorpii contra AgO al E. coli patogen O_{111} sînt IgM, care nu traversează bariera placentară din cauza greutății moleculare mari (900 000).

Imunoglobulinele din colostru și laptele uman previn adeziunea și invazia bacteriană în mucoasa intestinală, acționînd ca un „pansament antiseptic". Astfel, alimentația naturală reprezintă o metodă de profilaxie a infecției cu E. coli, mai ales la nou-născuți și prematuri, care sînt particular sensibili la această infecție.

Infecțiile cu E. coli enteroinvazivi și Shigella au tablou histologic și clinic identic. Mucoasa intestinală invadată de microorganism este friabilă, cu ulcerații superficiale, bacteriile se multiplică în epiteliu. Leziunile predomină în colon.

Clinic, diareea, cu scaune deseori apoase, cu mucus abundent și sînge se însoțește de tenesme și dureri abdominale severe și apare în context febril, cu alterarea stării generale, distensie abdominală severă, uneori ileus paralitic și toxemie sistemică (care poate domina tabloul clinic, sugerînd diagnosticul de septicemie sau meningită).

Cît timp există modificări histologice, există și malabsorbție, cel mai frecvent pentru dizaharide, datorită sediului superficial al dizaharidazelor (apexul microvilozitar).

Atît în formele severe cu debut brusc și sindrom de deshidratare acută, uneori colaps, cît și formele cu debut insidios și gravitate medie a bolii, diareea se continuă cîteva săptămîni și se însoțește de scădere ponderală, prin malabsorbție severă. Tratamentul dietetic și, în primul

Scanned with OKEN Scanner

rînd, excluderea lactozei din alimentație se recomandă pentru cîteva săptămîni.

Infecția cu Salmonella are o incidență din ce în ce mai scăzută. Salmonella invadează epiteliul intestinal, dar nu determină o distrucție extensivă a acestuia. Germenul pătrunde în lamina propria, unde induce o reacție inflamatorie, care stă la baza patogeniei și simptomatologiei. Salmonella typhi trece în sînge ; bacteriemia se manifestă prin febră și simptome sistemice (complică boala prin infecții la distanță).

În salmonelozele netifoide, penetrația în lamina propria evoluînd ca o gastroenterită acută, se complică mai rar cu invazia sistemică. Aceasta din urmă are tabloul clinic al unei septicemii și se întîlnește mai ales la sugarii mici și copiii cu boli debilitante. În gastroenterita salmonelozică sindromul diareic, cu scaune nelegate, „noroioase", (aspect de „piure de mazăre") se însoțește de vărsături, apare în context febril și are o tendință mult mai mică spre evoluție prelungită cu sindrom de malabsorbție comparativ cu infecțiile invazive de E. coli și Shigella.

Uneori invazia întregului tub gastrointestinal face ca prin inflamația mucoasei colonice să apară scaunele cu mucus, puroi și sînge, foarte greu de diferențiat de alte boli inflamatorii intestinale, cu atît mai mult cu cît acestea se complică deseori cu infecțiile bacteriene ale intestinului.

Infecția gastrointestinală cu Yersinia este în general mai frecventă la copii comparativ cu adultul și predominantă sub vîrsta de 3 ani. Tabloul clinic este polimorf :

a) Formele comune evoluează ca o gastroenterită acută autolimitată, cu febră, dureri abdominale și scaune diareice apoase, cu mucus abundent și uneori cu sînge.

b) Cazurile cu leziuni severe pot evolua cu hemoragii gastrointestinale și/sau perforații cu peritonită.

c) Uneori simptomatologia dureroasă abdominală este foarte accentuată și cu predominanță în hemiabdomenul drept, sugerînd apendicita acută. Laparatomia evidențiază leziuni de ileită terminală, apendicită acută, limfadenită mezenterică acută, izolate sau asociate, determinate de infecția cu Yersinia.

d) Formele cu evoluție cronică au un substrat lezional particular (leziuni necrotice în nodulii limfatici mezenterici și microabcese), sînt foarte rare și au fost descrise la bolnavi cu afecțiuni hematologice (anemii aplastice, leucemii, talasemie). Se discută evoluția acestor forme spre boala Crohn. Sindromul de malabsorbție din formele cu evoluție cronică recurentă, care evoluează luni de zile, generează malnutriție proteincalorică severă.

Enterita cu Campylobacter are ca sediu principal al leziunilor jejunul și ileonul. În jejun, care poate fi afectat predominant, infecția determină atrofia mucoasei. În ileon, aspectul leziunilor este de ileită extensivă ulcerativă și hemoragică. Cînd leziunile se extind la colon, nu se pot diferența de cele produse de alte boli inflamatorii ale intestinului distal.

Sindromul diareic este zgomotos, cu scaune apoase, deseori cu sînge, însoțit de dureri abdominale și febră. Caracterul recidivant al diareei din unele cazuri, apărînd prin leziuni severe ale mucoasei intestinale înscrie această infecție bacteriană în sindroamele de malabsorbție la copii.

Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea cazurilor comunicate se situează sub vîrsta de 3 ani și evoluează acut, cu remisiune completă după 1—2 săptămîni, dar peste 50% din cazuri rămîn purtători de Campylobacter și potențial recidivanți.

Antibioterapia în infecția cu bacterii enteroinvazive are indicații absolute restrînse la shigeloză (în restul infecțiilor se impune numai în formele sistemice), infecția gastroenteritică necomplicată avînd o evoluție autolimitată. Antibioterapia per os are riscul dezvoltării formelor rezistente, astfel încît, fiecare bolnav este potențial un purtător după vindecare. În plus, rezistența la antibiotice se poate transmite tipurilor nepatogene de bacterii din intestin (spre exemplu, în cazul E. coli prin intermediul plasmidelor — vezi pag. 101).

6.2.2.2.2. Infecții virale. Biopsia intestinală a fost prima dintre metodele de studiu, prin care s-au decelat particulele virale în celulele epiteliale ale mucoasei intestinale (prin microscopie electronică) la copii cu gastroenterită de „alură" infecțioasă și etiologie neprecizată (Bishop — 1974, în Australia și apoi în multe părți ale lumii) (*Fig. 22*).

Gastroenterita virală este o boală foarte contagioasă și capătă prin aceasta o mare pondere în patologia infantilă. Deși forma acută de boală reprezintă răspunsul clinic cel mai frecvent la infecția cu virusi enteropatogeni, cazurile de diaree prelungită, uneori intratabilă, a sugarului și copilului mic au comemorative de gastroenterită acută „nespecifică", studiul etiologic făcîndu-se doar prin determinări bacteriologice. Determinările virusologice au izolat coronavirusi și rotavirusi în numeroase cazuri de gastroenterită „nespecifică" la sugari, copii și adulți. Infecția cu rotavirusi pare cea mai frecventă, mai ales la grupa de vîrstă 6—24 luni și are incidență maximă în lunile de iarnă. Deseori semnele de infecție gastrointestinală sînt precedate de cele ale infecției respiratorii sau otice. Prevalența mică sub vîrsta de 6 luni, poate fi legată de anticorpii de origine maternă transferați transplacentar. Răspunsul imun la infecția cu rotavirusi nu este încă elucidat. Efectul protector al IgA secretorii este

Fig. 22 — Zonă citoplasmatică a enterocitului invadată de virusi : microscopie electronică 9500 X (dr. Maria Stănescu Teză de doctorat, 1980)

Scanned with OKEN Scanner

evident. De aici rezultă efectul profilactic față de infecția cu rotavirusi al alimentației naturale, mai ales la nou-născut și prematur.

Caracterul invaziv al atacului enteric este bine evidențiat prin microscopia electronică a fragmentelor de mucoasă intestinală prelevată bioptic. Corpusculii virali (particule dublu capsulate cu diametrul aproximativ 70 nm) infectează *(vezi fig. 22)* enterocitele mature și induc o reacție inflamatorie accentuată în corionul mucoasei și modificări importante ale arhitecturii vilozitare, pînă la aspectul de atrofie totală, similar celui descris în boala celiacă. Enterocitele diferențiate ale epiteliului absorbtiv sînt înlocuite cu cele imature, cu performanțe metabolice și absorbtive scăzute *(vezi fig. 37)*. Aceste leziuni ale mucoasei intestinale reprezintă substratul sindromului de malabsorbție.

Malabsorbția carbohidraților este în mare parte responsabilă de evoluția prelungită, cronică, din unele cazuri a sindromului diareic. Intoleranța la carbohidrați are un caracter sever, manifestîndu-se chiar și pentru monozaharide în etapa inițială a bolii, relevînd afectarea severă a funcției de absorbție enterocitară. Testul de absorbția d-xylozei este patologic (vezi semnificația la pag. 186).

Deși boala are inițial caracter de gravitate medie, evoluția fatală nu este exclusă, iar terapia de rehidratare pe cale intravenoasă se impune într-un număr semnificativ de cazuri. Carbohidrații trebuie reduși sau chiar eliminați din dietă ; concentrația glucozei în lichidele de administrat *per os* va fi inițial de maximum 2,5%. Concentrații mai mari de 5% nu sînt recomandate. Sucroza în cantități mici (concentrații de 2% inițial), care se poate hidroliza în glucoză și fructoză ca și maltoza din amidon (fiertura de orez), pot fi tolerate, dacă leziunile nu sînt suficient de grave pentru a determina deficitul dizaharidazic sever, (al tuturor dizaharidazelor) sau chiar malabsorbția monozaharidelor (care impune alimentația parenterală totală).

Dacă toleranța la monozaharide se reface în marea majoritate a cazurilor, în 1—2 săptămîni, toleranța normală la dizaharide, mai ales pentru lactoză, apare uneori abia după cîteva luni de zile, mai ales la sugarii mici (sub vîrsta de 6 luni).

6.2.2.2.3. Infestația cu Giardia Lamblia (vezi pag. 323).

6.2.2.2.4. Deficitul secundar de dizaharidaze (vezi pag. 300).

6.2.2.2.5. Boala celiacă (vezi pag. 249).

6.2.2.2.6. Malnutriția. Componenta intestinală (enterocitară) a sindromului de malabsorbție din malnutriția proteincalorică apare prin modificările morfofuncționale ale mucoasei intestinale, țesut cu *turnover* rapid al proteinelor și celulelor (vezi pag. 379), particular vulnerabil la deficitul proteic al organismului. Aceste modificări apar corelate cu gradul, durata, și natura specifică a stării de nutriție.

6.2.2.2.7. Sprue tropical (vezi pag. 344).

6.2.2.2.8. Gastroenterita eozinofilică. Cauză rară de malabsorbție, gastroenterita eozinofilică este o boală cu tablou clinic histologic și biologic particular, sugerînd sensibilizarea la alimente, prin evoluția episodică a simptomelor și semnelor, declanșată de ingestia alimentelor specifice, dar pe de altă parte, conturîndu-se ca o entitate cu mecanism patogen neclar, susținînd un proces de autoperpetuare, care poate fi agravat simptomatic de diferite alimente.

Scanned with OKEN Scanner

Argumente pentru sensibilizarea la alimente :

a) — accentuarea simptomatologiei gastrointestinale după ingestia alimentelor incriminate anamnestic în fenomenul de intoleranță, în timp ce alimentele la care bolnavul este tolerant, nu au acest efect, după administrarea în condiții identice ;
— apariția, uneori, a unei simptomatologii dramatice, cu dureri abdominale, tahicardie, la 1—2 ore după ingestia alimentelor „rău tolerate" și ameliorarea rapidă sub corticoterapie ;

b) teste cutanate directe și indirecte pozitive pentru sensibilizarea la alimentele incriminate în fenomenul de intoleranță ;

c) numărul crescut de eozinofile în sîngele periferic ;

d) incidența crescută a bolilor cu mecanism imunologic (rinită, astm, eczemă, urticarie) la acești bolnavi ;

e) infiltrația unei părți a tractului gastrointestinal cu eozinofile.

Se discută eliberarea unor substanțe chemotactice pentru eozinofile, în urma reacției locale Ag-Ac la contactul cu alergenul alimentar al mucoasei gastrice sensibilizate, ca mecanism al infiltratului eozinofilic submucos, precum și caracterul secundar al alterării morfofuncționale ale mucoasei intestinale față de reacțiile imune locale, răspunzătoare de malabsorbție. Această ipoteză nu poate explica însă aspectul lezional din cazurile cu infiltrație eozinofilică masivă a stratului muscular al peretelui intestinal sau a subseroasei și nodulilor limfatici mezenterici în prezența mucoasei intestinale indemne.

Acțiunea chemotactică pentru eozinofile a unor imunoglobuline observată *in vitro* a generat ipoteza creșterii numărului de eozinofile din sîngele periferic, în legătură cu imunoglobulinele elaborate ca anticorpi, față de antigenul alimentar.

Relația între eozinofilia periferică *permanentă* asociată cu infiltratul eozinolific permanent al peretelui gastrointestinal și simptomatologia gastrointestinală *intermitentă* rămîne o problemă deschisă ca și mecanismul de producere al leziunilor mucoasei intestinale, responsabile de malabsorbție.

Infiltrația tractului gastrointestinal cu eozinofile este masivă și constituie astfel particularitatea cea mai pregnantă a bolii, prin caracterul permanent al leziunilor în contextul evoluției episodice a simptomatologiei, declanșată de ingestia unor alimente, cît și prin localizări individuale diverse ale acestei leziuni, atît de-a lungul tractului gastrointestinal (nivel gastric și/sau intestinal) cît și în sens transversal al peretelui tubului digestiv (sediu mucos, muscular, seros).

Legat de sediul leziunilor, tabloul clinic realizează trei aspecte distincte :

a) gastroenterita eozinofilă a mucoasei intestinale cu malabsorbție și pierdere enterică de proteine ;

b) gastroenterita eozinofilică cu lezarea predominantă a stratului muscular aparținînd vîrstei adulte și evoluînd cu îngroșarea și rigiditatea peretelui gastric și/sau intestinal, simulînd stenoza pilorică și/sau obstrucția intestinală incompletă ;

c) gastroenterita eozinofilică cu lezarea predominantă a subseroasei și ascită eozinofilică, debutează ca și forma precedentă la vîrsta adultă (între a 2-a și a 5-a decadă a vieții) și este mai rar întîlnită.

Scanned with OKEN Scanner

Gastroenterita eozinofilică cu infiltrația mucoasei intestinale poate debuta în copilărie (a 2-a și a 3-a copilărie) și este cauză de malabsorbție severă, prin anomalii marcate ale epiteliului absorbtiv (atrofie vilozitară totală și leziuni enterocitare) asociate infiltrației eozinofilice masive a corionului cu îngroșarea mucoasei.

Boala se manifestă prin simptomatologie gastrointestinală (grețuri, vărsături, dureri abdominale și diaree) ce apar în urma ingestiei unor alimente (carne, ouă, cereale, etc.), fără ca bolnavul să manifeste intoleranță la un anumit tip de alimente, așa cum se descrie în intoleranța la gluten, la proteinele din laptele de vacă, etc.

Simptomatologia gastrointestinală recurentă și eozinofilia sugerează diagnosticul de parazitoză intestinală, dar asocierea cu eczema, urticaria, edeme ale picioarelor, precum și anamneza minuțioasă, care descoperă elemente ale intoleranței la alimentele specifice, sugerează diagnosticul de sensibilizare la alimente, iar biopsia de mucoasă intestinală elucidează diagnosticul.

Scaunele cu steatoree de intensitate medie, sînt semilegate, unul-două pe zi, cu cristale Charcot-Leyden numeroase la examenul microscopic și reacții pozitive pentru hemoragii oculte și devin apoase și numeroase în timpul episodului de intoleranță alimentară manifestă.

Testul de absorbția d-xylozei patologic probează tulburarea fazei intestinale a proceselor de absorbție. Exsudația proteică intestinală, probată prin testul cu albumină marcată Cr^{51}, determină hipoproteinemie, dar aceasta apare episodic astfel încît, efectele asupra stării de nutriție sînt nesemnificative.

Imunoglobulinele serice (IgA, M, G) au nivele scăzute. Anemia prin deficit de fier (secundară hemoragiilor digestive oculte) răspunde la terapia marțială, dar recidivează.

Simptomatologia se șterge după eliminarea alimentelor „netolerate" din dietă, dar efectul nu este permanent (apar alergii la alte alimente ? există alți factori care întrețin boala ?).

Dieta de excludere este uneori inpracticabilă prin intoleranța aproape generalizată la nutrimente. Episoadele simptomatice răspund dramatic la corticoterapie de scurtă durată (20—30 mg prednison/zi, 7—10 zile). Cazurile intratabile dietetic beneficiază de corticoterapie prelungită, sub care devin asimptomatice.

6.2.2.2.9. Enterocolita de iradiere. Terapie cu radiații pentru malignități abdominale și pelviene determină leziuni enterocolonice și rectale, mai mult sau mai puțin severe, cu o incidență de 2,4—25%, în funcție de intensitatea și durata radiației primite de peretele intestinal, precum și de sensibilitatea sa la iradiere. Se pare că pericolul iradierii apare cînd doza totală depășește 4 000 r.

Suferința enterală ocupă locul central în fiziopatologia malabsorbției din iradierea abdominală și constituie elementul fundamental pentru tratament și prognostic (chiar și în atingerile severe ale colonului, tratamentul și prognosticul depind de extinderea leziunilor din intestinul subțire).

Mucoasa intestinală, particular sensibilă la iradiere, prin *turnover*-ul rapid al epiteliului său, suferă modificări precoce și importante, avînd ca punct de plecare supresia proliferării celulare, cu „atrofia" vilo-

zităților (vezi pag. 196) și imaturitate funcțională a epiteliului absorbtiv, populat din ce în ce mai mult cu celule criptice nediferențiate. Dacă iradierea nu este excesivă, epiteliul se reface în 1—2 săptămîni după încetarea iradierii ; această recuperare este posibilă, deoarece numai o parte din celulele proliferante este distrusă prin iradiere, chiar la doze letale, și anume cele care se află în faza G_1 postmitotică în momentul iradierii, restul fiind mai puțin radiosensibile (celulele din faza S sintetică sînt cele mai rezistente la iradiere). Mucoasa iradiată este hiperemică, edematoasă, cu inflamație extensivă și infiltrație celulară. Endoteliul arteriolar din vasele submucoase (radiosensibil) prezintă aspecte proliferative și balonizări, mai ales după doze mari de iradiere. Ulterior apar celule spumoase sub intimă.

După terminarea tratamentului radioterapic, în vreme ce mucoasa intestinală este regenerată, în straturile mai profunde ale peretelui intestinal pot evolua lent, procese patologice redutabile, ce se manifestă clinic după luni și chiar ani de zile de la radioterapie. Această *perioadă post-radioterapică*, a fost împărțită în două stadii evolutive anatomoclinice : stadiul subacut, între 2—12 luni după radioterapie și stadiul cronic, care începe după 12 luni de la radioterapie, evoluînd nelimitat, în funcție de tipul și gravitatea leziunilor, precum și de terenul biologic individual.

În stadiul subacut se dezvoltă leziuni obliterante în arteriolele mici din submucoasă și ischemie progresivă, avînd ca punct de plecare leziunile endoteliale arteriolare din faza acută a enteritei de iradiere, (vasculită de iradiere). Submucoasa se îngroașă progresiv și îmbracă aspectul fibrozei ischemice. De obicei, această insuficiență microvasculară este compensată în stadiul subacut.

Progresia leziunilor fibrotice, determină în stadiul cronic, apariția ulcerațiilor prin ischemie (mai ales în sigmoid și rect), manifestate prin rectoragii, a stricturilor, abceselor și fistulelor (între intestin și vagin sau vezica urinară, precum și fistulele ileocolice), a perforațiilor intestinale cu peritonită (de obicei localizată prin fibroză, rareori peritonită fulminantă).

Leziunile intestinului subțire determină *tulburări de absorbție* (test de absorbția d-xylozei alterat) încă din stadiul acut de evoluție a leziunilor cu diaree trenantă. Enterita cu leziuni predominant ileale se manifestă atît în stadiul evolutiv precoce, cît și în cel tardiv (fibrotic) prin steatoree, însoțită de malabsorbția vitaminei B_{12} și a sărurilor biliare, acestea din urmă agravînd sindromul diareic (vezi pag. 120). Stricturile enterale precum și fistulele enterocolonice pot dezvolta sindromul de poluare bacteriană a intestinului subțire, prin stază și respectiv, ascensiunea enterală a florei colonice (vezi pag. 197).

Deseori, bolnavul se prezintă la medic în stadiul tardiv de evoluție a leziunilor enterocolonice și/sau rectale, după ani de zile de la radioterapie, pentru rectoragii, fenomene subocluzive, date de stricturi și, mai rar, semne de *sepsis*, date de abcese intraabdominale sau peritonită prin perforație, descărcări vaginale feculente și pneumaturia din fistulele enterovaginale și respectiv, enterovezicale.

Biopsia intestinală și rectală, endoscopia digestivă, mai ales la nivel rectal și colonic, examenul radiologic, care evidențiază ușor stricturile și

fistulele, sînt investigații de rutină ale enterocolitei de iradiere. Angiografia mezenterică este rezervată cazurilor cu diagnostic dificil.

Diagnosticul diferențial al leziunilor tardive (ulcerații, stricturi, fistule), cu invazia peretelui abdominal de către neoplasmul extraintestinal recurent este obligatoriu.

Tratament. În faza acută sînt suficiente măsurile conservatoare : sedare, analgezice locale, antipiretice, tratament dietetic al sindromului de malabsorbție. În stadiul subacut și tardiv, tratamentul cu steroizi în clisme și sulfonamidă oral, al sîngerărilor rectale, are o eficiență discutabilă, iar tratamentul chirurgical, cu rezecția segmentelor enterale sau colonice, grav atinse de leziuni ulcerative, intens sîngerînde, stenoze și/sau fistule, trebuie făcut în condiții de evaluare atentă a stării morfofuncționale a intestinului restant.

6.2.2.2.10. Dermatita herpetiformă. Afecțiune dermatologică, se pare genetic indusă, se însoțește în aproximativ 60% din cazuri de leziuni morfologice ale mucoasei intestinale și sindrom de malabsorbție, mimînd boala celiacă.

Diagnosticul diferențial cu boala celiacă se impune cu atît mai mult cu cît există cazuri de boală celiacă asociată cu leziuni cutanate : fie eczema cu mecanism patogenic comun cu cel al leziunilor intestinale (?), fie modificări cutanate în cadrul sindromului de malnutriție secundar malabsorbției intestinale din boala celiacă. În aceste cazuri dieta fără gluten normalizează morfologia mucoasei intestinale și induce dispariția leziunilor cutanate. Spre deosebire de acestea, în dermatita herpetiformă dieta fără gluten, ameliorează leziunile intestinale, dar nu influențează leziunile cutanate.

Leziunile cutanate din dermatita herpetiformă au fost descrise de Duhring și Brock, sub denumirea de dermatită polimorfă dureroasă. Sînt mai frecvente la adult, dar pot apare la orice vîrstă, chiar și la nou-născut sub forma unor placarde eritematoase, intens pruriginoase, pînă la dureroase, pe care apar vezicule grupate sau bule de talie mare (diametrul 1 cm) cu numeroase eozinofile în lichidul de bulă și în leziuni. Dermatoza este recidivantă, se însoțește de eozinofilie sanguină, are evoluție prelungită, poate fi agravată de absorbția iodului și ameliorată de corticoterapie, care trebuie uneori să fie prelungită îndelungat.

Dermatita herpetiformă este o boală cu patogenie necunoscută, în care leziunile cutanate și intestinale par să evolueze independent (două boli asociate ?), deși s-au descris leziuni intestinale la rude asimptomatice ale bolnavilor cu dermatită herpetiformă (heredopatie ?).

Este remarcabil faptul că atît în patologia pediatrică cît și în cea a adultului, asocierea leziunilor cutanate cu leziunile intestinale așa cum se întîlnește în dermatita herpetiformă apare deseori în boli cu patogenie imună și/sau genetică, (de cele mai multe ori incomplet elucidată) : boala celiacă, colita ulcerativă cronică, boala Crohn, boala Whipple, eczema atopică, sclerodermia, purpura Henoch-Schönlein, acrodermatita enteropatică, sindromul Peutz-Jeghers, teleangiectazia ereditară.

6.2.2.2.11. Abetalipoproteinemia (sindromul Bassen-Kornzweig). Boală rară, autosomal recesivă, descrisă în 1960, a-beta-lipoproteinemia evoluează cu sindrom de malabsorbție sever printr-o tulburare de factură particulară a absorbției lipidice : absența formării chilo-

micronilor, fenomen esențial în transferul de lipide prin mucoasa intestinală (vezi pag. 59).

În patogenia acestei tulburări este incriminată absența apoproteinei B. Bolnavii nu pot sintetiza această proteină printr-un defect metabolic determinat genetic. Menținerea experimentală la nivel crescut a beta-lipoproteinelor la un bolnav, nu a influențat însă malabsorbția trigliceridelor, ceea ce sugerează existența altor factori necunoscuți în patogenia tulburărilor din această boală.

Relativ recent, s-a descris un sindrom la copii cu tablou clinic și biologic similar, în prezența unei sinteze normale de apoproteină B, cu scăderi mici ale apoproteinei A I și A IV. Studiile de microscopie electronică au evidențiat formarea de chilomicroni în mucoasa intestinală, dar cu deficit în secreția acestora.

În sindromul Bassen-Kornzweig lipoproteinograma înscrie absența sau scăderea accentuată a betalipoproteinelor și absența apoproteinei B. Colesterolul și trigliceridele serice sînt foarte scăzute.

Trigliceridele acumulate în enterocite, prin defect de eliberare spre vasele limfatice „determinat" de absența chilomicronilor, blochează absorbția în celule, astfel încît boala se poate clasifica, atît în cadrul defectelor de eliberare a substanțelor nutritive spre circulație, cît și în cadrul defectelor de preluare a acestora din lumen. După un prînz gras, serul rămîne clar. Deficitul de acizi grași esențiali, de vitamina E și A, consecințe ale acestui tip de malabsorbție lipidică, sînt considerate ca factori importanți în patogenia incomplet elucidată a ataxiei lent progresive, retinitei pigmentare și a acantocitozei (eritrocite dismorfice) care se asociază sindromului diareic cronic din această boală.

Malabsorbția cu diaree, distensie abdominală și malnutriție se manifestă din primul an de viață. Tulburările neuromusculare progresive, similare ataxiei Friedreich și tulburările oftalmice apar mai tîrziu și progresiv (în jurul vîrstei de 10 ani). Steatoreea este invariabil prezentă. În 1978 Herbert și col. au strîns 43 de cazuri din literatură. La toți bolnavii 30% din simptome s-au manifestat pînă la vîrsta de 10 ani.

Studiată prin biopsie, mucoasa intestinală prezintă arhitectură vilară normală, dar enterocitele apar „goale" la colorațiile obișnuite și pline cu picături lipidice (trigliceride) la coloratia Sudan III, aspect patognomonic pentru diagnostic *(vezi fig. 23)*. La examenul endoscopic, suprafața duodenală apare albă „ca de zăpadă".

Tulburările severe de absorbție lipidică și carențele secundare acesteia *(vezi fig. 20)* impun dieta hipolipidică și suplimentarea cu trigliceride cu lanț mediu (care se pot absorbi în afara chilomicronilor, via-vena portă), precum și cu vitamina A, E, în doze mari (vitamina E 100 mg/kg corp/zi, vitamina A 7 500—25 000 u.i./zi). Administrarea precoce de vitamina A în doze farmacologice pe termen lung a determinat oprirea sau regresia neuropatiei (Wolff — 1983).

6.2.2.2.12. Intoleranța la proteinele laptelui de vacă și la proteinele din soia (vezi pag. 231 și 246).

6.2.2.3. *Anomalii ale fazei intestinale a digestiei și absorbției, cu leziuni anatomice ale mucoasei intestinale*

6.2.2.3.1. Boala Crohn. Boală inflamatorie granulomatoasă de etiologie neprecizată, care poate afecta prin leziuni transmurale orice

Fig. 23 — Aspectul epiteliului vilozitar în abetalipoproteinemie (Ch. Anderson, 1975)

parte a tractului digestiv, boala Crohn evoluează cu malabsorbție în 30% din cazuri la copil.

Sindromul de malabsorbție apare mai pregnant în localizările ileale ale leziunilor, ceea ce a făcut ca multă vreme boala să fie denumită „ileită terminală" sau „ileită regională". Zona este într-adevăr, cea mai frecvent afectată (în 85—90% din cazuri). Urmează, în ordinea frecvenței, extensia la colonul ascendent, la rectosigmoid și la jejun, la segmentele superioare (de la duoden pînă la cavitatea bucală !) care sînt rar afectate (2% din cazuri). Determinarea jejunală și/sau ileală este frecvent întîlnită la copil : 2,4% (Hamilton și col. — 1979 pe un număr de 53 de cazuri) — 50% (Puntis și col. 1984 la o serie de 67 cazuri). Atingerea ileocolică este cel mai frecvent raportată (19—62,8% după aceiași autori). Interesarea izolată a colonului este rareori raportată (3% în statistica de 93 cazuri a lui Luyer și col. — 1985 ; după alte statistici localizarea izolată colică sau rectocolică este mai frecventă : 8—27% — Hamilton — 1979, Mougenot J. F. — 1985).

Incidența maximă a bolii se situează între vîrsta de 10 și 30 ani.

Leziunile granulomatoase (granuloame sarcoidozice, cu celule inflamatorii și celule gigante multinucleate) apar în 50% din cazuri, pe fondul

modificărilor transmurale (îngroșarea peretelui intestinului subțire prin infiltrat inflamator masiv și edem), care duc la obstrucție (parțială), ulcerații, fisuri și fistule.

Mucoasa intestinală are corionul edematiat, cu infiltrat inflamator nespecific și ulcerații profunde, care apar ca fisuri, ce se adîncesc de la mucoasă spre straturile profunde (pînă la nivelul seroasei !) menținînd caracterul transmural al leziunilor din această boală. Ulcerațiile apar pe fondul unui epiteliu cu aspect normal, element important de diagnostic diferențial la examenul endoscopic. Leziunile infiltrative și edemul masiv corionic tulbură absorbția intestinală.

Malabsorbția generalizată, cu diaree și denutriție accentuată, creștere insuficientă cu osteoporoză și pubertate întîrziată, steatoree, anemie megaloblastică, sînt sugestive pentru leziunile ileale (ileonul terminal fiind sediul major al reabsorbției sărurilor biliare și al absorbției vitaminei B_{12} — vezi pag. 63).

Leziunile transmurale cu progresie obstructivă determină tulburări de motilitate care pot favoriza proliferarea bacteriană în lumenul intestinal ce agravează tulburările de absorbție intestinală *(vezi fig. 24)*. În plus, pot apare pierderi de proteine din mucoasa intenstinală, care afectează deficitul nutrițional pînă la nivelul susceptibil de a determina insuficiența pancreasului acinar, o nouă verigă a lanțului vicios malabsorb-

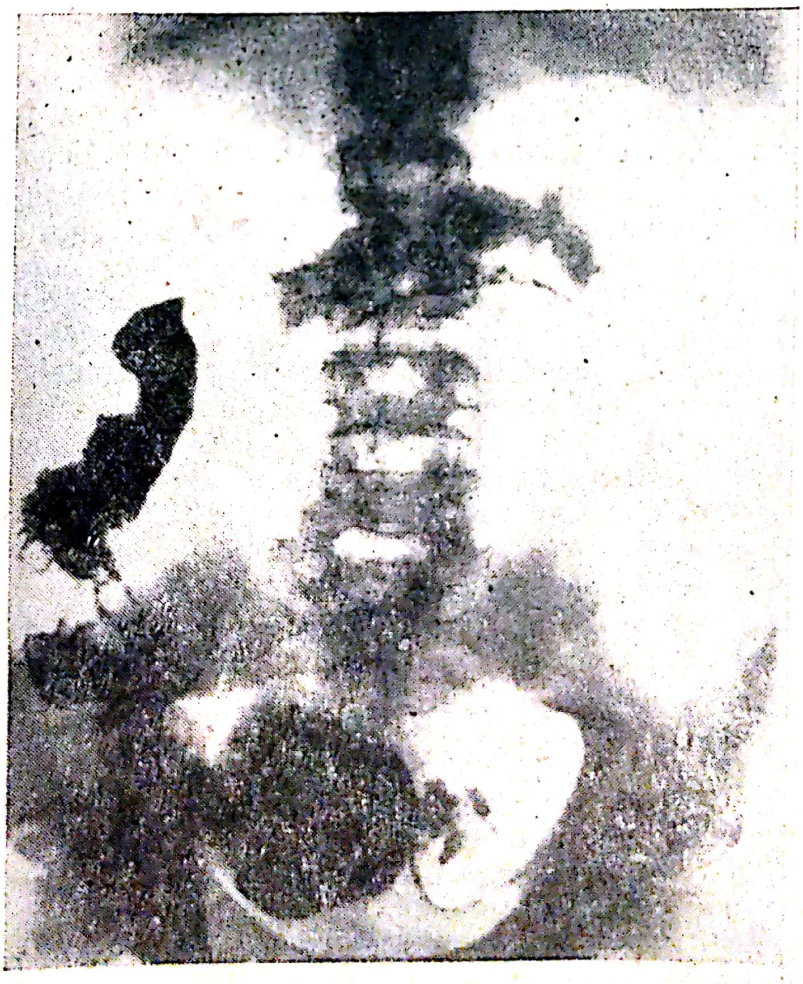


Fig. 24 — Irigografie : proces de stenozare a zonei ileocecale (Teodori U., 1969)

ție-malnutriție *(vezi fig. 25)*. Hipocolesterolemia prin aport alimentar scăzut din boala Crohn este implicată în scăderea sintezei de lipoproteine, considerată *marker* al bolii active (Dawson — 1971). Deficitul de lipoproteine reprezintă un alt factor agravant al malabsorbției lipidice prin tulburarea formării de chilomicroni. Malabsorbția calciului, magneziului și a vitaminelor liposolubile, secundare malabsorbției lipidice, accentuează tulburările de creștere la copil și agravează sindromul carențial prin manifestările deficiențelor specifice. Deficitul de vitamina K accentuează hemoragiile oculte, intestinale și/sau rectoragiile ce se produc prin sîngerări ale leziunilor ulcerative. Anemia prin pierdere de fier se accentuează prin malabsorbția fierului (leziuni intestinale în etajele superioare, deficit proteic, cuprinzînd și siderofilina). În leziunile ileale cu malabsorbția vitaminei B_{12} anemia este mixtă (micro- și macrocitară).

Osteoporozei secundare malabsorbției de calciu și vitamină D i se adaugă leziunile artritice caracteristice bolii, care evoluează uneori cu artroze și leziuni spondilitice.

Malabsorbția lactozei apare în 20% din cazuri. Acțiunea catarctică a produșilor neabsorbiți (acizi biliari, acizi grași, hidrocarbonate) agravează sindromul diareic *(fig. 25)*.

Tratamentul dietetic impus de starea de nutriție deficitară, cu aport caloric și proteic crescut este greu de realizat din cauza anorexiei, frecvent întîlnită în boala Crohn.

Steatoreea severă impune dieta hipolipidică, suplimentată cu trigliceride cu lanț mediu și vitamine liposolubile. În leziunile ileale severe și în cazurile complicate cu poluare bacteriană a intestinului subțire, anemia macrocitară impune administrarea parenterală a vitaminei B_{12}.

Restricția de lapte se recomandă în leziunile extinse la nivel jejunoduodenal, care se însoțesc de intoleranță la lapte, prin deficit lactazic.

Tratamentul chirurgical (rezecție intestinală) este indicat restrictiv :

— în formele segmentare, neextensive (forma cea mai frecventă a bolii — 85—90% din cazuri), rezecția se face numai în cazurile cu sindrom obstructiv recidivant sever, sau în cele cu hemoragii masive și perforații, precum și la copiii cu retard în creștere sever, după evaluarea atentă a leziunilor cu excluderea formelor difuze enterocolitice.

— în formele extensive cu leziuni difuze, rezecția intestinului se face numai în cazurile în care nu este atins decît colonul și bolnavul are pierderi sanguine și proteice severe (situație rar întîlnită). Colectomia totală se face cu conservarea rectului, ori de cîte ori este posibilă proctocolectomie cu ileostomie cutanată.

Rezecțiile intestinale complică problema terapiei dietetice și medicamentoase prin „sindromul de intestin scurt postrezecție" (vezi pag. 150). In aceste cazuri, nutriția parenterală totală se impune deseori ca gest terapeutic inițial.

Tratamentul medical „specific" se utilizează în perioadele de exacerbare ale bolii, care evoluează de regulă îndelung cu remisiuni și exacerbări, fără speranțe de influență a tratamentului asupra evoluției naturale a bolii. Ameliorarea sub *corticoterapie*, utilizată ca tratament „specific", contribuie la ameliorarea și/sau menținerea unei stări de nutriție convenabile, la diminuarea tulburărilor de creștere la copil. După obținerea remisiunii prin tratamentul de „atac" cu prednison (2 mg/kg/zi)

Scanned with OKEN Scanner

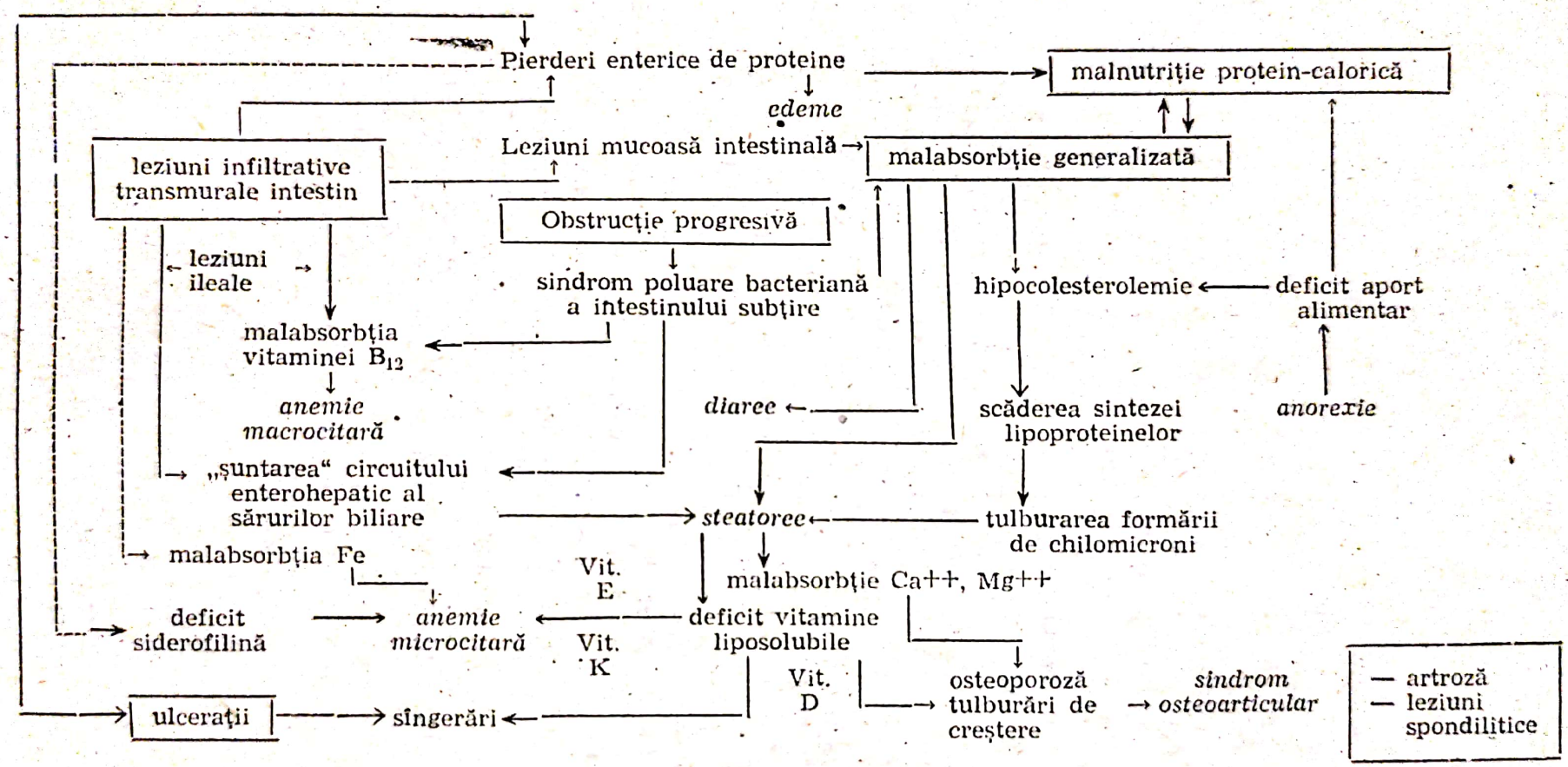


Fig. 25 — Boala Crohn — schemă fiziopatologică

majoritatea autorilor recomandă terapia de întreținere cu doze mici de prednison, zilnice sau alternant. Rezultatele tratamentului cu salazopirină sînt neconcludente.

Prognosticul acestei boli cu evoluție cronică, de lungă durată este imprevizibil. Riscul malignizării este de 20 de ori mai mare față de populația generală.

6.2.2.3.2. Limfomul. Afecțiune neoplazică, limfomul poate avea sediul intestinal ca tumoră primară sau secundară. Limfomul primar intestinal poate apare localizat (cel mai frecvent în ileon și jejun) sau difuz.

Sindromul de malabsorbție domină tabloul clinic în formele extensive de limfom primar, în care masa tumorală se află difuz răspîndită, pe o lungime considerabilă a intestinului subțire. Ea provine din proliferarea neoplazică a țesutului limfoid, atît de bine reprezentat în peretele intestinal : celulele limfoide din lamina propria a întregului intestin, agregatele limfoide (plăcile Payer) din mucoasă și submucoasă, cu densitate crescută în ileonul distal. Celulele tumorale invadează frecvent și nodulii mezenterici. Diseminările cuprind rapid organele extraintestinale.

Lezarea extensivă a mucoasei intestinale interferă cu procesele de digestie și absorbție prin leziuni severe. Aspectul histologic mimează boala celiacă prin atrofia totală vilozitară, și alungirea criptelor, dar la o examinare atentă se poate observa numărul scăzut al criptelor, element morfologic important de diferențiere față de boala celiacă. Infiltratul celular bogat din lamina propria este greu de diferențiat de cel descris în boala celiacă, dacă nu se observă celule cu nete caractere de malignitate, sau celule blastice libere (semn de distrucție neoplazică a centrului germinal al foliculilor limfatici, sediul exclusiv al celulelor blastice din mucoasa normală).. Cum aceste semne ale malignității se găsesc greu la examenul microscopic al mucoasei intestinale, biopsiile iterative cu lipsa răspunsului histologic la dieta de excludere a glutenului înlătură boala celiacă din diagnostic. La copiii mari, boala celiacă diagnosticată cu ani în urmă nu înlătură suspiciunea de limfom, dat fiind potențialul malign al bolii celiace.

Formele localizate pot determina obstrucția intestinală parțială permanentă sau intermitentă prin proliferarea polipoidă și/sau infiltrația peretelui intestinal, cu dilatația anevrismală, sau prin invaginația indusă de tumoră, favorizînd proliferarea bacteriană în lumenul intestinal, ce afectează absorbția intestinală. Dacă procesul limfomatos este localizat în ileonul terminal, întreruperea circuitului enterohepatic al sărurilor biliare agravează scăderea *pool*-ului de săruri biliare din cadrul poluării bacteriene. Prin blocajul absorbției micelare, grăsimile alimentare se vor pierde prin fecale în cantitate mare (steatoree accentuată). Formele localizate trebuie diferențiate de alte boli proliferative, benigne sau maligne, care formează mase tumorale abdominale, precum și de leziunile infiltrative intestinale cu caracter obstructiv care pot evolua cu sindrom de malabsorbție și proliferare bacteriană în intestinul subțire prin stază, ca : tuberculoza intestinală, boala Crohn. *Tratamentul chirurgical* are indicație majoră în formele localizate și se restrînge la complicații în forma difuză de limfom (perforații, hemoragii masive, fistule). *Radioterapia* sau *citostaticele* sînt paliative care cresc riscul infecției fungice și al septicemiilor.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul dietetic cunoscut al sindromului de malabsorbție generalizată, cu suplimentările de vitamine liposolubile impuse de deficiențele specifice, rămîne în aceste cazuri un paliativ, supraviețuirile de peste un an fiind rare.

În formele localizate, supraviețuirea după rezecția intestinală, peste 5 ani, este de 50—75%, în afara invaziei mezenterice și 10—30% în invazia mezenterică și extraintestinală a tumorii.

6.2.2.4. *Anomalii ale fazei intestinale a absorbției, cu leziuni colonice.*

6.2.2.4.1. Boala Hirschsprung cu enterocolită. Descrisă de Bodian, boala se definește printr-o anomalie congenitală a inervației intrinseci intestinale (absența celulelor ganglionare) intramurale din plexul submucos — Meissner și mienteric — Auerbach), de obicei localizată la rect. Această anomalie determină tulburări grave ale motilității rectocolonice, susceptibile de complicații severe, cu mortalitate crescută și remediu exclusiv chirurgical. Întinderea zonelor patologice condiționează tabloul clinic și, mai ales, influențează prognosticul și tratamentul.

„Leziunea" aganglionică poate fi extinsă spre colon, uneori cuprinzîndu-l în întregime. Extensia enterală reprezintă o formă rară, dar extrem de gravă a bolii.

Semnul de certitudine pentru diagnosticul histologic al anomaliei este absența celulelor ganglionare intramurale, pe întreaga grosime a peretelui rectal, examinat bioptic prin prelevare dintr-o zonă de la cel puțin 3 cm proximal de linia pectinee, (examenul se face per operator).

Boala are caracter familial și se poate asocia cu alte anomalii : megavezică, megaureter, uter hipoplastic, etc.

Tulburările fiziopatologice au ca punct de plecare deteriorarea activității de propulsie a conținutului intestinal ; segmentul aganglionar este lipsit de motilitate propulsivă, motilitatea nepropulsivă fiind normală.

Segmentul aganglionar are un răspuns anormal la distensie : se contractă în loc să se relaxeze. Tulburarea de motilitate poate fi testată prin răspunsul la injecția parenterală de acetilcolină sau metacolină : intestinul normal se relaxează după injecția subcutanată de metacolină. Absența acestui răspuns reprezintă un semn al defectului de inervare autonomică intrinsecă.

Motilitatea anormală a segmentului aganglionar are efect obstructiv pentru tranzitul fecalelor și determină dilatarea accentuată a intestinului supraiacent.

Boala se manifestă la scurtă vreme după naștere, prin absența meconiului sau eliminare de cantități foarte mici și distensie de colon.

Ampula rectală goală la tușeul rectal este un semn important pentru diagnostic. Dacă segmentul aganglionar este mic, tușeul rectal, sonda rectală sau o clismă mică, realizează eliminarea meconiului și dispariția tranzitorie a simptomelor. Dacă segmentul aganglionar este lung, simptomele nu se ameliorează după aceste manevre și se impune decompresia prin colostomie, pentru a evita perforația segmentului dilatat. Decompresia relativă prin clisme sau decompresia prin colostomie sînt urmate de corecția chirurgicală definitivă.

Dacă boala nu este diagnosticată în primele săptămîni, aproximativ 20% din cazuri dezvoltă o enterocolită pseudomembranoasă secundară obstrucției, ce evoluează fulminant (mortalitate 75%). Incidența acestei complicații crește cu lungimea segmentului aganglionic ; în forma extensivă a bolii, ea apare aproape de regulă impunînd intervenția chirurgicală de urgență (ileostoma). Alte complicații din perioada neonatală sînt : obstrucția prin dop de meconiu și perforația colonului.

Supraviețuirea fără complicații din perioada neonatală, din cazurile cu segment aganglionar scurt, este urmată de constipație cronică, cu trecerea spontană rară a scaunelor (la interval de cîteva zile), tratată de obicei cu laxative și clisme. Peretele abdominal este destins, cu circulație venoasă evidentă și eventual cu o masă mare de fecale în colonul stîng.

Irigografia evidențiază (mai ales la proiecția de profil) o zonă de tranziție de la calibrul normal al zonei aganglionare din rectul distal sau segmentul rectosigmoidian, la colonul supraiacent, dilatat, (în megacolonul cîștigat, dilatația colonică se extinde pînă la anus fără „zonă de tranziție la examenul radiologic").

La rectosigmoidoscopie, rectul este normal, dar gol. Colonul dilatat, ușor de abordat (dacă nu este plin cu fecale) poate prezenta ulcere stercorale.

Corecția chirurgicală a anomaliei se face prin procedee de anastomoza colonului normal inervat cu rectul distal (procedeele Swenson și Duhamel) sau cu canalul anal, la joncțiunea cutaneo-mucoasă (procedeul Soave, care evită pericolul „sfincterului anal spastic" din procedeele anterioare).

Boala Hirschsprung netratată chirurgical se complică cu malnutriție, enteropatie exsudativă, infecții sistemice recurente, rectoragii prin ulcerele colonului de stază, retard în creștere și dezvoltare.

6.2.2.4.2. Colita ulcerativă cronică. Boală inflamatorie nespecifică a colonului, cu etiopatogenie necunoscută, colita ulcerativă cronică are o evoluție continuă sau episodică cu remisiuni, încadrîndu-se în sindromul de malabsorbție prin *forma cu leziuni mucosale difuze*, cauza unor tulburări absorbtive și secretorii severe.

Incidența maximă a bolii se înscrie între vîrsta de 10 și 30 ani, dar poate apare la toate vîrstele, inclusiv la sugari. Patogenia bolii nu este elucidată. Studiile imunologice, suscitate de autoanticorpii evidențiați la bolnavii cu colită ulcerativă, se îmbină cu studiile genetice, ale căror rezultate sugerează o predispoziție genetică (ca și studiile genetice din boala Crohn). Cîțiva factori genetici ar putea fi comuni bolii Crohn și colitei ulcerative (două expresii clinice ale aceleiași boli ?) ; riscul de colită ulcerativă crește peste 50%, dacă pacientul este HLA-B_{27} pozitiv și scade la 5%, dacă este B_{27} negativ. Bolnavii cu boală Crohn B_{27} pozitivi au un risc crescut pentru complicațiile osoase : anchiloză și spondilită.

Leziunile inflamatorii din colita ulcerativă cronică apar în segmentul rectal, se extind centripet și sînt limitate la colon, cu un eventual efect de „reflux", limitat la ileonul terminal ; în 60% din cazuri cuprind întregul colon, în 40% cazuri se limitează la zona sigmoidiană.

Scanned with OKEN Scanner

Mucoasa colonică lezată este atrofiată, la nivelul epiteliului de înveliș apar abraziuni (dispariția celulelor de înveliș), cu păstrarea membranei bazale, iar în stadiile mai avansate ale bolii apar ulcerații ale mucoasei, care nu pătrund în submucoasă (diferențiindu-se net de ulcerațiile transmurale din boala Crohn). La nivelul epiteliului glandular se remarcă o hipercrinie mucipară, criptite și chiar abcese criptice cu ruperea membranei bazale și pătrunderea infiltratului inflamator corionic în criptele glandulare. În corion apar dilatări mari de vase, hiperemie capilară marcată, diapedeză eritrocitară și infiltrat inflamator abundent : polimorfonucleare în stadiul acut, limfoplasmocite în stadiul de remisiune. Examenul histoenzimologic al celulelor criptice evidențiază dispoziția anarhică a dehidrogenazelor. În mod normal ele sînt dispuse bazal. Dispoziția apicală se întîlnește în stadiul activ al bolii, astfel încît, urmărirea evoluției acestor enzime poate fi un criteriu de evolutivitate : sediul apical — corespunde stadiului activ, sediul bazal — stadiului de remisiune, iar sediul bipolar — stadiului intermediar de evoluție.

Leziunile din colita ulcerativă sînt cantonate la mucoasă, nu evoluează în profunzime, se extind în suprafață, „în pată de ulei", lăsînd indemn chiar stratul submucos.

Modificările mucoasei rectosigmoidiene observate la *examenul endoscopic* se pot grada în funcție de severitate :

gradul 1 — aspect fin granulat, pînă la granulomatos, deseori cu luciu șters ;

gradul 2 — apare friabilitatea mucoasei, care sîngerează la atingere ;

gradul 3 — aspecte de sîngerare spontană ;

gradul 4 — sîngerare în pînză, apariția de ulcerații mari și pseudopolipi.

Inflamația mucoasei colonice din această boală este de tip exsudativ și vascular. În perioadele de remisiune, concordanța între aspectul histologic al mucoasei și aspectul endoscopic este mult mai mică în comparație cu stadiul evolutiv. În cazurile cu aspect de remisiune la examenul endoscopic, numai 40% prezintă remisiune histologică.

Scaunele bolnavului cu colită ulcerativă sînt semilegate și/sau apoase, 1—2 pe zi în perioadele de remisiune. De obicei conțin intermitent sînge, mucus și puroi ; în cazurile fără sînge și puroi, la examenul macroscopic al scaunului se remarcă frecvente hematii și leucocite la examenul microscopic. *Diareea hemoragică*, care domină tabloul clinic la debutul bolii, se exacerbează în stadiile acute, evolutive, ajungînd pînă la 20 scaune pe zi : apoase, cu cantități mici de fecale, însoțite de tenesme. La copii, incontinența de fecale se citează în 25% cazuri.

Sindromul diareic din colita ulcerativă, se însoțește de scădere ponderală, subfebrilități, artralgii, eritem nodos sau multiform, atingeri ale mușchilor scheletici și oculari, hepatita cronică activă.

Diareea are ca mecanism inițial secreția crescută de apă și electroliți la nivelul epiteliului criptic (via AMP — ciclic, stimulat de prostaglandine). Secreția crescută de potasiu poate determina hipopotasemie severă. La aceasta se poate adăuga inhibiția absorbției apei și electroliților, al cărei sediu major este hemicolonul drept.

Exacerbarea florei bacteriene colonice în evoluția bolii (multă vreme suportul teoriilor etiopatogenice „bacteriene") poate fi cauza malabsorb-

Scanned with OKEN Scanner

ției de apă și electroliți, prin acțiunea exotoxinelor bacteriene, via AMP-ciclic (vezi pag. 97).

Tulburările motilității intestinale, în stimularea căreia sînt incriminați și factorii psihogeni (din ce în ce mai mult discutați în patogenia bolii) cu accelerarea tranzitului, susțin malabsorbția prin scurtarea timpului de contact al substanțelor intraluminale cu suprafața absorbtivă.

Pierderea de proteine prin mucoasa colonică inflamată, pierderea sanguină cronică, anorexia, antrenează tulburări metabolice complexe. Anemia și hipoproteinemia, tulburările de creștere sînt semne de severitate și/sau evoluție de lungă durată a bolii.

Atît copiii cît și adulții, manifestă intoleranță la lapte, care apare ca o particularitate a bolii, astfel încît, excluderea laptelui din alimentație, face parte din principiile tratamentului dietetic.

S-a incriminat sensibilizarea mucoasei colonice la proteinele din lapte (ipoteza imunologică în patogenia bolii rămîne o problemă deschisă). Unii autori consideră intoleranța la lapte ca semn al lezării trofopatice a intestinului subțire, secundară pierderii de proteine prin exsudație la nivelul colonului.

Tratament. În stadiul acut, formele cu depleție hidroelectrolitică gravă, impun reechilibrarea hidroelectrolitică și acidobazică pe cale intravenoasă. La bolnavii denutriți, nutriția parenterală totală se impune ca gest terapeutic inițial în acest stadiu.

Dieta fără rezidii, cu substanțe ce se digeră și se absorb în intestinul subțire superior, ce stimulează foarte puțin secreția gastrică de gastrină (care stimulează motilitatea intestinală), alături de repausul fizic și măsurile de suprimarea factorilor emoționali, au ca obiectiv repausul colonic.

Combaterea elementului inflamator, se face prin administrarea de salicilazosulfapiridină (maximum 4 g/zi ; sub 5 ani 50 mg/zi) per os. Salicilazosulfapiridina, administrată per os, se absoarbe în cantitate mică (30%). Ea se metabolizează în hepatocit, prin acetilare. În calculul dozelor administrate se ține cont de fenotipul acetilator (lent sau rapid), care se poate determina. Inițial salicilazosulfapiridina (salazopirina) se asociază cu corticoizi administrați pe cale generală și locală (clisme). Remisiunea histologică se exprimă prin : a) epitelizare completă ; b) infiltrat inflamator redus ; c) glande mucipare normale și reprezintă un criteriu obligatoriu, alături de remisiunea clinică, pentru trecerea la tratamentul de întreținere care se face cu salazopirină și nu se poate întrerupe decît dacă 3 examene histologice, la o lună interval, evidențiază aspect de remisiune, chiar dacă remisiunea clinică este completă de mai multă vreme.

Tratamentul chirurgical prin proctocolectomie cu ileostomie permanentă se recomandă în : megacolon toxic cu durată de peste 4 zile, eșecul tratamentului medical, contraindicațiile corticoterapiei, hemoragii masive, perforație.

Complicațiile bolii limitează supraviețuirea la maximum 20 ani de la debut. Prognosticul este întunecat chiar și în cazurile cu răspuns favorabil la tratament, prin riscul malignizării.

Scanned with OKEN Scanner

6.2.3. Anomalii de structură ale tubului digestiv

Tulburările de absorbție în acest grup de boli apar atît prin interesarea fazei intraluminale a digestiei, cît și prin reducerea suprafeței de absorbție și/sau a timpului de contact al conținutului intestinal cu mucoasa absorbtivă.

6.2.3.1. *Malrotația.* Anomalie congenitală, malrotația apare printr-o aberație a rotației intestinale, eveniment obligatoriu din cursul dezvoltării embrionare a tubului digestiv, care se desfășoară în 3 etape, între săptămîna a 5-a și a 15-a de viață intrauterină. Malrotația, cea mai frecventă dintre anomaliile de rotație intestinală, se produce în etapa a doua a rotației. În mod normal, în această etapă, intestinul mediu face o mișcare de rotație în jurul arterei mezenterice superioare, descriind un arc de 180°, trecînd prin mijlocul abdomenului spre cadranul inferior drept, pe sub stomac. Malrotația apare printr-o oprire a acestei mișcări în orice punct al arcului, astfel încît, cecul rămîne în poziții anormale : poate fi găsit la nivel splenic, sau mai rar, în poziție subhepatică. Clisma baritată este utilă pentru diagnostic, dacă evidențiază poziția și motilitatea anormală a cecului.

Intestinul mediu rămîne cu anomalii de poziție, de fixație și legare la peretele posterior abdominal, factori predispozanți la volvulus și hernii, complicații care determină obstrucția intestinală acută, cu remediu exclusiv chirurgical.

Obstrucția acută prin volvulus și/sau incarcerație duodenală din cadrul malrotației poate apare la orice vîrstă, începînd din prima săptămînă de viață, tabloul clinic fiind dominat de vărsăturile incoercibile, cu tulburări severe hidroelectrolitice ale echilibrului acidobazic și „stopul" tranzitului intestinal.

Laparatomia sistematică, după reechilibrare, este utilă în această situație pentru diagnosticul anatomic și tratamentul în timp util.

Reducerea volvulusului și/sau a herniei duodenale, îndepărtarea benzilor peritoneale, care țin colonul în poziție anormală, au rezultate excelente și de obicei permanente. După cîteva zile de la intervenție se poate trece la alimentația normală.

Eșecul sugerează o anomalie asociată (cel mai frecvent stenoza sau atrezia duodenală și, mai rar, intestinul scurt congenital) nedepistată.

În afara acestor complicații cu obstrucție intestinală acută, malrotația evoluează asimptomatic (în majoritatea cazurilor) sau cu obstrucție parțială și recurentă a intestinului subțire, apărînd de la naștere, sau în primul an de viață, dar și la adolescenți sau adulți, prin răsuciri intestinale intermitente, ce determină edem al peretelui și congestie venoasă în segmentul intestinal torsionat, manifestîndu-se clinic prin vărsături și dureri abdominale recurente, sau diaree apoasă intermitentă.

La copii s-a descris sindromul de malabsorbție, prin tulburări de digestie și absorbție cu mecanism complex, inițiat probabil de proliferarea bacteriană în intestinul subțire, favorizată de tulburările de motilitate, cu tranzit intestinal inadecvat (vezi pag. 97).

Staza intestinală din malrotație, ce apare prin aceste tulburări trebuie diferențiată de staza din megacolonul aganglionar, care evoluează cu episoade diareice intermitente, pe fondul unui tablou clinic dominat de

Scanned with OKEN Scanner

constipație și distensie abdominală și are aspecte histopatologice patognomonice (vezi pag. 143).

Diagnosticul diferențial cu pseudoobstrucția intestinală (Maldonado — 1970), cauză de malabsorbție și tulburări de creștere prin stază intestinală, se face prin aspectul de extindere a stazei la segmente largi de intestin, în cazul acestuia din urmă. Pseudoobstrucția intestinală este o boală de cauză necunoscută, care evoluează cu hipertrofia musculaturii netede a intestinului și hipomotilitate.

6.2.3.2. *Stenoza jejunală și ileală.* Stenozele intestinului subțire sînt obstrucții incomplete, îngustări ale lumenului intestinal, ce apar ca anomalii congenitale sau cîștigate (stenozele postoperatorii funcționale sau organice din zonele intestinale de intervenție chirurgicală, stenozarea gurei de anastomoză, după rezecții, precum și stenozele ce apar în evoluția tuberculozei intestinale și bolii Crohn).

Spre deosebire de obstrucțiile duodenale, care apar prin defect primar de dezvoltare, în perioada embrionară, *obstrucțiile jejunale și ileale congenitale* (atrezii, stenoze, diafragme) apar relativ tîrziu în cursul vieții fetale (în segmentul intestinal subiacent obstrucției s-au găsit : bilă, ce se secretă după săptămîna a 11-a ; celule scuoamoase ce se detașează după luna a 3-a, lanugo, ce apare în luna a 6-a de viață intrauterină). Atrezia obținută experimental la cîine și iepure prin ligatura vaselor mezenterice *in utero* reprezintă un argument pentru rolul insuficienței circulatorii mezenterice locale în geneza acestor anomalii. Se discută pensarea vaselor mezenterice prin volvulus intrauterin.

Stenozele enterale sînt cauze de malabsorbție prin tulburări de motilitate intestinală, cu staza conținutului intestinal în teritoriul supraiacent stenozei, care favorizează proliferarea bacteriană în lumenul intestinal (vezi pag. 98).

După îndepărtarea chirurgicală a zonei stenotice (singura soluție terapeutică a anomaliei), absorbția intestinală rămîne deficitară prin scăderea suprafeței de absorbție, consecință a rezecției intestinale (vezi pag. 150).

Stenozele congenitale aparțin patologiei sugarului. În majoritatea cazurilor, debutul precoce al simptomatologiei impune intervenția chirurgicală în perioada neonatală. Anomalia se manifestă prin vărsături frecvente, asociate cu întîrziere în eliminarea meconiului. Rareori, în formele cu obstrucție ușoară debutul simptomatologiei se face după cîteva săptămîni sau luni de la naștere. În literatură se citează totuși cazuri cu stenoze congenitale ileale, care au fost diagnosticate la adulți, ce manifestau atacuri recurente de dureri abdominale și vărsături (Fordtran — 1975).

Corecția chirurgicală a anomaliei se face prin rezecția segmentului stenotic. Anastomoza termino-terminală este preferabilă anastomozei latero-laterale, cu conservarea zonei stenotice din procedeele fără rezecție, care se complică cu sindromul de „ansă oarbă", cauză de malabsorbție.

Jejunoplastia s-a preconizat pentru a înlătura neajunsurile „intestinului scurt" postrezecție din cazurile operate pentru atrezie jejunală și/sau ileală.

6.2.3.3. *Sindroamele polipozice ereditare gastrointestinale.* Polipoza se înscrie printre cauzele sindromului de malabsorbție *prin reducerea accentuată a suprafeței de absorbție* intestinală, odată cu înlocuirea a nu-

Scanned with OKEN Scanner

meroase zone de mucoasă absorbtivă cu formațiuni polipozice și/sau *diaree cronică prin leziuni colonice.*

Examenul histologic al polipilor este obligatoriu pentru diagnostic și tratament, unele forme avînd potențial malign bine cunoscut. Pentru aceasta, este suficientă extirparea prin endoscopie a unui singur polip, structura fiind uniformă, indiferent de numărul și dimensiunile polipilor.

Anomalia polipozică poate fi generalizată, cuprinzînd întreg stratul gastrointestinal, sau localizată la zonele rectocolonice.

6.2.3.3.1. Sindromul Peutz-Jeghers. Formă generalizată a polipozei, poate apare și în varianta localizată la intestinul subțire și are ca semn patognomonic asocierea polipozei cu pigmentație cutaneo-mucoasă de aspectul efelidelor (prin depozite de melanină), cu localizare pe mucoasa bucală, buze, nas, obraji, uneori și pe palme și plante.

Histologic, formațiunile polipoase au structură hamartomatoasă, cu stromă bogată, fibromusculară avînd originea în muscularis mucosa, și cîteva elemente glandulare bine diferențiate, cu celule Paneth și argentafine prezente ; sînt benigne și nu evoluează spre malignitate, decît în cazuri foarte rare, pentru care se pare că elementele glandulare cu aspect invaziv penetrant în submucoasă ar fi un *marker* histologic al potențialului malign.

Afectarea polipozică este atît de extensivă, încît intervenția chirurgicală este de obicei imposibilă, chiar dacă aspectul histologic ar sugera potențialul malign al leziunilor. Tratamentul este conservator : măsuri dietetice și de tratamentul deficitelor specifice, impuse de tulburările de absorbție (depistate prin explorarea funcțională intestinală) ; combaterea durerilor abdominale și tratamentul anemiei feriprive, ce apare prin sîngerări gastrointestinale (complicație frecventă a polipozei intestinale).

Tratamentul chirurgical este rezervat complicațiilor cu remediu exclusiv chirurgical : invaginația, obstrucția severă, sîngerările masive.

6.2.3.3.2. Polipoza juvenilă generalizată. Acest sindrom polipozic are manifestări exclusiv digestive : dureri abdominale, prin episoade repetate de invaginație, ce se reduce de obicei spontan, sîngerări gastrointestinale cronice, deseori însoțite de eliminări, prin rect, de resturi de polip.

Configurația pediculată a polipilor expune la hemoragii frecvente și deseori abundente prin torsionarea pediculului cu infactizare și eliminarea în lumenul intestinal al polipului.

Structural, polipii sînt formați din chiste multiple, pline cu mucină (de unde și denumirea de „polipi de retenție"), cu stromă conjunctivă, și un epiteliu unistratificat de suprafață, secretor de mucus, aspect ce îi încadrează în grupa hamartoamelor și le atestă benignitatea.

Sindromul se manifestă clinic prin malabsorbție cu diaree severă și enteropatie cu pierdere de proteine. Afectarea gastrointestinală extensivă limitează indicațiile chirurgicale la complicații : invaginație, obstrucție, (tratamentul rămîne conservator, avînd ca obiective malabsorbția și enteropatia exsudativă).

6.2.3.3.3. Sindromul Cronkhite-Canada, reprezintă o variantă a polipozei juvenile, prin asocierea leziunilor polipozice cu hiperpigmentație, alopecie și distrofia unghiilor. Asupra orginii genetice a mo-

Scanned with OKEN Scanner

dificărilor cutanate și de fanere (defect ectodermal primar), sau secundare malnutriției, prin malabsorbție, părerile sînt împărțite.

6.2.3.3.4. Polipoza familială a colonului. Acest sindrom se caracterizează printr-o populație bogată de polipi sesili și pedunculați, de dimensiuni variabile (de la mici mameloane, la diametrul de cîțiva centimetri), cu structură histologică de adenom glandular sau vilos, ce reprezintă un punct de plecare al cancerului de colon, în mod invariabil, fapt ce impune diagnosticul precoce.

Diareea cronică, deseori cu mucus și sînge în scaun, este un simptom frecvent al sindromului, deși există și cazuri asimptomatice.

Tratamentul este chirurgical, cu indicația de a se practica cît mai precoce : colectomie totală cu ileostomă, sau subtotală cu anastomoză ileorectală, urmată de endoscopie periodică. După anastomoza ileocolică se poate observa regresia spontană a polipilor rectali.

Investigațiile heredo-familiale se impun pentru sfatul genetic (defectul genetic se transmite la 50% din progenituri).

6.2.3.3.5. Sindromul Gardner. Polipii sînt identici structural cu cei din polipoza familială a colonului, cu același potențial malign, care impune tratamentul chirurgical, dar apar în asociere cu tumori osoase (mai ales în mandibulă, sfenoid, maxilar, dar și în alte zone ale scheletului) și de „țesut moale" (chiste sebacee, lipoame, fibroame, fibrosarcoame, leiomioame cu sediu cutanat, subcutanat, mezenteric și retroperitoneal).

6.2.3.4. *Intestinul scurt.* După rezecția intestinală apare un sindrom de malabsorbție, mai mult sau mai puțin sever, în funcție de sediul și extinderea rezecției, care are ca mecanism fiziopatologic reducerea anatomică a suprafeței absorbtive, asociată cu tulburări ale fazei intraluminale (vezi pag. 125).

După rezeția unei porțiuni mai mare sau egală cu 50% din lungimea totală a intestinului malabsorbția este severă. Rezecția unei porțiuni mai mare sau egală cu 70% din intestinul *subțire* determină malabsorbția catastrofală. Severitatea malabsorbției din rezecția porțiunilor mai mici de 50% din intestinul total depinde de sediul rezecției : îndepărtarea 1/3 distale a ileonului, cuprinzînd și sfincterul ileocecal, este urmată de malabsorbție semnificativă și diaree severă, deși porțiunea rezecată reprezintă 25% din lungimea intestinului, în vreme ce rezecții de 40—50% din lungimea totală a intestinului, cu sediul în intestinul mediu, sînt bine tolerate, prin conservarea duodenului, a jumătății distale a ileonului și sfincterului ileocecal.

Comparativ, rezecția jejunală este mai bine suportată decît rezecția ileală, pentru că ileonul are o rezervă funcțională mai mare, pentru a prelua activitatea jejunului rezecat, în vreme ce jejunul are capacități limitate de a compensa funcțiile absorbtive ale ileonului.

Nu există o structură anatomică specifică care să separe jejunul de ileon : cele 2/3 proximale de intestin subțire reprezintă jejunul, restul ileonul. Diferențele structurale și funcționale între cele două zone sînt însă mari, astfel încît, severitatea, tratamentul și prognosticul sindromului de malabsorbție post rezecție sînt deosebite între cele două zone.

Conservarea colonului ameliorează prognosticul prin capacitățile absorbtive ale acestuia, care nu trebuie subestimate (este capabil să ab-

Scanned with OKEN Scanner

soarbă cantități importante de apă și electroliți, precum și trigliceride cu lanț scurt).

După rezecțiile extensive, se produce o pierdere lichidiană importantă prin tranzit accelerat (s-au înregistrat scăderi pînă la 12 minute ale timpului de tranzit gură-anus). Aceasta necesită înlocuire rapidă, prin aport eficient pe cale intravenoasă, pentru menținerea balanței hidroelectrolitice.

După cîteva zile de la rezecție, încetinirea adaptativă a tranzitului intestinal scade pierderile hidroelectrolitice și ameliorează absorbția principiilor nutritive, numărul scaunelor scade treptat.

În primele săptămîni după rezecție, apar și modificări adaptative structurale. Studiul mucoasei intestinale în cursul acestei perioade a evidențiat o accelerare a mitozelor în compartimentul de înlocuire a celulelor absorbtive din mucoasa intestinală, avînd ca urmare o celularitate crescută, care realizează hipertrofia vilozităților : acestea își modifică aspectul digitiform, devenind ramificate, cu aspect palmat pe secțiunile longitudinale.

Prin metoda perfuziilor intestinale s-a demonstrat o creștere semnificativă a capacității de absorbție a intestinului restant, după cîteva săptămîni de la rezecție.

Modificările adaptative ale intestinului restant continuă să se producă luni de zile după rezecție, timp în care apare o creștere a calibrului intestinal, ușor de evidențiat la examenul radiologic, precum și o hipomotilitate adaptativă, mai accentuată în cazurile în care porțiunea restantă are sediu ileal.

În rezecțiile extensive, mecanismele adaptative realizează o ameliorare a diareei cronice, din cadrul malabsorbției generalizate.

Efectul îndepărtat al hipomotilității adaptative este însă de compromiterea motilității, efect nociv favorizînd exacerbarea bacteriană intraluminală, cauză de malabsorbție severă în „sindromul de intestin scurt", mai ales dacă procedeul chirurgical de rezecție a îndepărtat și sfincterul ileocecal, (vezi pag. 97). Această stază „funcțională" adaptativă trebuie diferențiată de cea „organică", determinată de leziunile stenozante secundare de la nivelul gurei de anastomoză, care necesită intervenția chirurgicală.

Datele obținute prin investigarea clinică, biologică, histologică (biopsie intestinală), radiologică a bolnavului cu intestin scurt post rezecție nu sînt suficiente pentru a întocmi un program terapeutic eficient al sindromului de malabsorbție, dacă nu se cunoaște sediul și lungimea porțiunii intestinale rezecate, tipul de anastomoză, situația sfincterului ileocecal (îndepărtat sau nu, prin rezecție).

În pediatrie, cele mai frecvente indicații de rezecție intestinală există în perioada neonatală : malrotația cu volvulus și benzi, atrezia jejunală/ileală, ileusul meconial, omfalocelul și gastroschizis cu volvulus, duplicații și tumori abdominale, hernii interne.

La sugarii mai mari și copii, cele mai frecvente indicații sînt : invaginația cu gangrenă, boala Crohn, și, mai rar, malignitățile intestinale.

Supraviețuirile sugarilor cu intestin subțire restant mai mic de 15—20 cm, după chirurgia neonatală rezecantă (intestinul subțire la nou-năs-

cut are 250 cm lungime) ne împiedică să facem prognostic rău rezecțiilor largi de intestin subțire (Sleisinger — 1975).

Despre prognosticul pe termen lung asupra creșterii și dezvoltării copiilor cu intestin scurt după chirurgia neonatală, avem date sărace în literatura pediatrică. Se pare că majoritatea acestor copii cresc normal, deși au tulburări de absorbție și pot primi după vîrsta de 2—3 ani o dietă normală, cu excepția lipidelor, care trebuie date în cantități moderate.

Intestinul scurt congenital reprezintă o situație particulară, în care tulburările de nutriție apar în timp, pe măsură ce nevoile nutritive depășesc capacitatea mecanismelor adaptative (creșterea suprafeței absorbtive intestinale prin hipertrofia mucoasei care are vilozități modificate „arborescente" numeroase, lărgirea lumenului intestinal, precum și creșterea timpului de expunere a substanțelor din lumen la procesele de digestie și absorbție enterocitară, prin încetinirea tranzitului intestinal).

6.2.3.5. *Dumping sindrom postgastrectomie.* Devierea traiectoriei digestive normale după gastrectomie, cu trecerea rapidă a conținutului gastric în jejunul proximal prin gastro-jejunostomie determină o serie de tulburări, care apar prin distensie jejunală și mai ales prin introducerea soluțiilor hiperosmolare în jejun, cunoscute sub denumirea de „Dumping sindrom".

Distensia jejunului proximal și secreția hidroelectrolitică a mucoasei jejunale care „încearcă" să dilueze conținutul hiperosmolar din lumen, determină eliberarea de hormoni vasoactivi în circulație (serotonina, bradikinina).

Simptomatologia conturează două faze :

Faza I — la scurtă vreme după mese, prin distensia jejunală, apar grețuri, eructații, senzații de plin în epigastru sau distensie, crampe abdominale și, ocazional, vărsături și diaree. După 50—60 minute, secreția hidroelectrolitică crescută în jejunul proximal scade volumul circulant, crește glicemia și hematocritul. Scăderea volumului circulant susține eliberarea de substanțe vasoactive, inițiată de introducerea soluțiilor hipertone în jejun. Efectele bradikininei (vasodilatație, transpirații, tahicardie, hipotensiune posturală) sînt de scurtă durată, fiind inactivate în ser. Serotonina este eliberată ceva mai tîrziu și determină vasoconstricție, scăderea ritmului cardiac și diaree.

Faza II — hiperglicemia inițială și hormonii intestinali, stimulează secreția de insulină, astfel încît în această fază simptomatologia este dominată de efectele hipoglicemiei : transpirații, palpitații, cefalee, senzație de slăbiciune, simptome ce ating maximum de intensitate la aproximativ 2 ore după ingestia alimentelor ce conțin glucoză. Coma hipoglicemică este rar întîlnită.

Diareea postgastrectomie, componentă a sindromului „dumping", apare mai ales după intervențiile cu vagotomie. Secreția intestinală crescută și peristaltica accentuată pot fi considerate mecanismele de producere a diareei cu scaune lichide, ce apar la scurtă vreme după mese.

După vagotomie, diareea poate apare și într-o formă mai greu de explicat fiziopatologic, manifestîndu-se prin scaune explozive care apar

Scanned with OKEN Scanner

fără legătură cu mesele, deseori în cursul nopții, trezind bolnavul din somn.

Deși simptomatologia se estompează cu timpul, pînă la dispariție, la 5—10% din bolnavi persistă și determină malabsorbție cu repercusiuni severe asupra stării de nutriție.

Mecanismele de producere a malabsorbției postgastrectomie sînt :

a) contactul redus al alimentelor cu mucoasa gastrointestinală ;

b) deficitul de coordonare a golirii gastrice cu secreția pancreatică și golirea vezicii biliare, mai ales după gastrectomia cu anastomoză gastrojejunală (anastomoza gastroduodenală este „mai fiziologică" pentru menținerea stimulării hormonale a secreției pancreatice și eliminării de bilă în intestin). În unele cazuri, stimularea hormonală insuficientă a pancreasului pe o perioadă lungă, poate duce la atrofia pancreasului acinar, agravînd malabsorbția ;

c) poluarea bacteriană a intenstinului subțire prin stază în ansa aferentă ;

d) în stadiile evolutive avansate ale malabsorbției postgastrectomie, aceasta se poate complica cu enteropatia exsudativă.

În cadrul sindromului carențial al malabsorbției postgastrectomie, anemia ocupă un loc important. Componenta sideropenică are mecanisme complexe : scăderea cantității de secreție gastrică ce trece în duoden, pierderea de siderofilină prin exsudație proteică, digestia incompletă a fierului organic, uneori atrofia progresivă a mucoasei în stomacul restant, secundară dispariției efectului trofic al inervației vagale și a stimulării cu gastrină (ca urmare a actului de rezecție gastrică), aport alimentar scăzut, sîngerări gastrointestinale prin ulcerații marginale ale gurei de anastomoză. Deficitul de fier poate fi corectat prin administrarea de fier anorganic sub forma bivalentă (ex. : sulfat feros). Componenta megaloblastică a anemiei postgastrectomie aparține deficitului de vitamină B_{12} (malabsorbție prin deficit de factor intrinsec și deficit de acid folic), aport insuficient, eventual agravate prin poluarea bacteriană a intestinului subțire (vezi pag. 106).

Dieta „antidumping" ameliorează mult simptomatologia declanșată de golirea gastrică rapidă postgastrectomie. Aceasta constă în mese mici și frecvente, alcătuite din alimente cu conținut crescut de proteine și scăzut de glucide, cu administrare de fluide în cantități mici la masă (lichidele se vor administra între mese).

Bolnavii cu deficit lactazic și toleranță la lactoză „cu prag" manifestă după gastrectomie „intoleranță la lactoză", mucoasa intestinală fiind expusă la concentrații crescute de lactoză, prin golire gastrică rapidă. Determinările enzimatice pentru lactază preoperator, aduc un beneficiu important tratamentului dietetic al sindromului diareic postgastrectomie.

În afara anticolinergicelor, care ameliorează simptomele în unele cazuri, eficacitatea altor medicamente în combaterea sindromului este îndoielnică.

Dacă tratamentul dietetic este ineficient, se impune intervenție chirurgicală, în scopul înlăturării umplerii jejunale rapide. Se pot utiliza mai multe procedee, dintre care interpoziționarea unei anse jejunale izoperis-

Scanned with OKEN Scanner

taltice, sau a unui segment jejunal „răsturnat" între stomac și ansa cu care este anastomozat are rezultatele cele mai bune.

6.2.4. **Malabsorbția prin defect de eliberare,** grupează o serie de afecțiuni în care malabsorbția apare prin tulburarea transportului substanțelor nutritive absorbite în mucoasa intestinală spre circuitul limfatic și/sau sanguin.

Tulburarea este legată de leziuni ale mucoasei intestinale, sau de creșterea presiunii în vasele limfatice și/sau creșterea presiunii venoase centrale, care împiedică retrograd drenajul limfatic intestinal.

6.2.4.1. *Boala Whipple* (vezi pag. 338).

6.2.4.2. *Limfagiectazia intestinală.* Această boală se definește prin dilatația limfaticelor mucoasei și submucoasei intestinale, apărînd în cadrul unor anomalii congenitale ale sistemului limfatic (limfagiectazia primară), sau ca leziune secundară, apărînd în numeroase procese patologice și avînd ca mecanism esențial de producere, creșterea presiunii în vasele limfatice.

La examenul histologic al mucoasei intestinale (fig. 26) se observă aspectul dilatat, pînă la forma chistică a limfaticelor mucoasei, macrofage pline cu lipide, care umplu aceste limfatice și infiltrează puternic lamina propira. Vilozitățile au vîrful rotunjit, „umflat". În zonele accentuate ale ectazei limfatice, arhitectura vilară este distorsionată. Enterocitele conțin picături de lipide la polul bazal. Aspectul este patognomonic, conferind biopsiei intestinale valoarea diagnostică, dar este comun formelor primare și secundare de limfangiectazie, astfel încît diagnosticul diferențial al acestora se face prin criterii clinice și investigații suplimentare.

Leziunile mucoasei intestinale pot fi generalizate sau parcelare; suspectarea acestora din urmă reprezintă una din puținele indicații ale

Fig. 26 — Aspectul mucoasei intestinale în limfangiectazia intestinală (Ch. Anderson, 1975)

Scanned with OKEN Scanner

prelevărilor bioptice multiple pentru diagnostic în pediatrie. Limfangiectazia afectează de obicei intestinul subțire dar poate cuprinde și colonul.

Studiile de microscopie electronică a mucoasei intestinale cu limfangiectazie aduc dovezi ale blocajului mecanic, ale „defectului de eliberare" ca mecanism al malabsorbției (Dobbins — 1966). Astfel, în spațiile intercelulare din epiteliul absorbtiv, în spațiul extracelular din lamina propria și în lumenul limfaticelor apar numeroși chilomicroni sugerînd că, retenția de lipide, care poate fi observată în celulele absorbtive (picături de lipide la polul bazal ! enterocitar) este secundară unui blocaj de ieșire. De asemenea, în endoteliul limfaticelor se observă picături mari, dense, de grăsime.

Limfangiografia înscrie stază, refluxul substanței de contrast în limfaticele abdominale, mezenterice și expulzarea acesteia în lumenul intestinal ; hipoplazie semnificativă a limfaticelor periferice ; uneori obstrucție parțială sau absența ductului toracic și a nodulilor limfatici periaortici.

Limfangiectazia intestinală se înscrie printre cauzele importante ale sindromului de malabsorbție la copil, tulburărilor de absorbție prin „blocajul limfatic" adăugîndu-li-se enteropatia exsudativă prin creșterea presiunii în limfaticele intestinale cu pierderea de proteine plasmatice și limfă în lumenul intestinal, determinînd hipoproteinemie, limfocitopenie (în medie 600/mmc), hipocalcemie etc. *(vezi fig. 63)*.

Limfangiectazia intestinală este cauza cea mai frecventă a enteropatiei exsudative la copil. Edemele hipoproteinemice, de obicei generalizate, reprezintă un semn important al bolii și modalitatea de debut cea mai frecventă. Diareea cu steatoree și limfocite numeroase la examenul microscopic al scaunelor se asociază edemelor în majoritatea cazurilor. Ascita chiloasă apare frecvent.

În limfangiectazia primară (boală generalizată a sistemului limfatic) există și anomalii limfatice periferice ; în aceste cazuri, edemul membrelor, de obicei asimetric, persistă după ce hipoproteinemia a fost corectată prin tratament. În localizarea toracică a anomaliilor limfatice (rară), descrisă de Nusslé în 1962, apare de regulă efuziunea pleurală de limfă.

Debutul precoce, de la naștere, sau la cîteva săptămîni după naștere, și, eventual, istoricul familial sugerează caracterul primar al leziunilor.

Boala debutează de obicei la copii și, mai rar, la adulții tineri. Anamneza și investigațiile vor urmări și circumstanțele etiologice cunoscute ale limfangiectaziei secundare : pancreatita, TBC abdominal, fibrozele și tumorile retroperitoneale, sclerodermia intestinală, insuficiența cardiacă congestivă, pericardita constrictivă, enterita regională, limfomul, enterita de iradiere.

Dobbins (1968) descrie asocierea limfangiectaziei intestinale cu a-beta-lipoproteinemia, în care infiltrația cu lipofage a nodulilor limfatici abdominali este considerată ca mecanism patogenic al limfangiectaziei și enteropatiei exsudative descrise în aceste cazuri.

Volumul limfei și presiunea în limfaticele intestinale dilatate se reduce prin *dieta hipolipidică*, sau prin înlocuirea trigliceridelor cu lanț lung din alimentație, cu trigliceridele cu lanț mediu care se absorb pe cale venoasă, reducînd „sarcina" lipidică a limfaticelor intestinale. Acest tratament dietetic are efect excelent asupra pierderii gastroenterice de pro-

Scanned with OKEN Scanner

teine, ascitei, efuziunilor toracice ; edemele și simptomele gastrointestinale se remit, atît în forma congenitală cît și în cea secundară de limfangiectazie. Prognosticul acesteia din urmă depinde în mare măsură de eficiența tratamentului „specific" (medical și/sau chirurgical), pentru afecțiunea care s-a complicat cu limfangiectazia intestinală. Anomaliile limfatice mari, depistate limfangiografic și lipsa răspunsului la tratamentul medical reprezintă indicații de tratament chirurgical al formei congenitale (procedee de anastomoză limfovenoasă).

6.2.4.3. *A-beta-lipoproteinemie* (vezi pag. 136).

6.2.5. Malabsorbția de cauze diferite

6.2.5.1. *Malabsorbția de cauză endocrină.* Endocrinopatiile se însoțesc frecvent de tulburări digestive printre care, diareea cu malabsorbție ocupă un loc important prin tulburările de nutriție secundare.

Studiile experimentale asupra relațiilor dintre secrețiile endocrine și funcția intestinală au dat rezultate discutabile, mai ales că datele obținute *in vitro* și *in vivo* au fost contradictorii.

Legătura etiologică între endocrinopatii și malabsorbție este demonstrată de reversibilitatea acestuia din urmă la terapia corectă a endocrinopatiilor.

6.2.5.1.1. Diabetul zaharat. Diareea și steatoreea complică diabetul, mai ales la băieți, în cazurile cu insulino-dependență, deseori în asociere cu retinopatia, nefropatia și mai ales neuropatia diabetică, cu aspecte de disfuncție autonomică (anomalii pupilare, hipotensiune ortostatică, tulburări de golire a vezicii urinare etc.).

Patogenia diareei din diabet este neclară. Neuropatia autonomică pare să joace rolul principal.

În diareea „diabetică" scaunele sînt apoase, imperioase, precedate de crampe, apărînd prin motilitate intestinală accentuată, mai ales noaptea și după ingestia de lichide reci (restricția ingestiei de lichide reci reprezintă o metodă paliativă de tratament).

Sindromul diareic se remite complet după controlul stării diabetice și prin tratament specific.

Deseori diareea din diabet se asociază cu steatoreea, a cărei patogenie este de asemenea insuficient elucidată. În unele cazuri se evidențiază insuficiența pancreasului exocrin, proliferare bacteriană excesivă în lumenul intestinal sau asocierea cu boală celiacă.

Studiul cazurilor asociate cu pancreatită subacută sau cronică relevă faptul că pancreatita este mai degrabă cauză decît sechelă a stării diabetice, dar insuficiența pancreasului exocrin nu este cauza steatoreei din diabet întrucît terapia cu enzime pancreatice nu ameliorează steatoreea diabeticului.

6.2.5.1.2. Boala Addison. Deși steatoreea din boala Addison a fost descrisă încă din 1936 (Verzar), malabsorbția cu diaree, care apare frecvent în această endocrinopatie rămîne cu patogenie neclară. Singura certitudine este legătura cauzală cu insuficiența corticosuprarenală, prin reversibilitatea malabsorbției la tratamentul substitutiv specific.

6.2.5.1.3. Hipertiroidismul. Diareea cu steatoree accentuată, care apare în hipertiroidii, poate fi pusă în legătură cu golirea gastrică rapidă și hipermotilitatea intestinală, prin hiperactivarea musculaturii ne-

Scanned with OKEN Scanner

tede (testul de absorbția d-xylozei este normal). Leziunile de gastrită, cu scăderea secreției gastrice, descrise frecvent în hipertiroidism, contribuie la malabsorbție. Deseori manifestările de debut ale malabsorbției sînt greturile și vărsăturile. Anorexia și diareea din hipertiroidism duc la denutriție severă.

Toate aceste tulburări se remit, dacă tratamentul specific realizează controlul tireotoxicozei.

6.2.5.1.4. Hipoparatiroidismul primar. Malabsorbția și steatoreea din hipoparatiroidism apar în prezența hipocalcemiei. Morfologia mucoasei intestinale este normală și fără modificări ale epiteliului absorbtiv. Testele funcționale pancreatice sînt normale.

Steatoreea este reversibilă în egală măsură la tratamentul cu parathormoni sau cu vitamina D, care este eficientă în doze foarte variabile, de la un individ la altul, ce se stabilesc prin monitorizarea zilnică a calciului seric.

Aceste aspecte justifică în oarecare măsură, ipoteza patogenică a lui Charkson : malabsorbție prin alterarea motilității intestinale, care ar apare în legătură cu hipocalcemia.

6.2.5.1.5. Ganglioneuromul, neuroblastomul

Proliferarea benignă hamartomatoasă (ganglioneuromul) sau malignă (neuroblastomul) a țesutului ganglionar simpatic sau medulosuprarenalian, este apanajul vîrstelor mici (de obicei sub 3 ani) ; cazurile înregistrate peste 3 ani și la adulți sînt rare.

Dezvoltarea acestei tumori se însoțește invariabil de diaree. Patogenia acesteia nu este complet elucidată. Prostaglandinele F_2 au niveluri crescute în țesutul tumoral și în sînge. Efectul stimulativ al acestora asupra motilității intestinale, precum și asupra secreției hidroelectrolitice intestinale este bine cunoscut, astfel încît, ele pot fi implicate în patogenia diareei din această afecțiune tumorală.

Asocierea simpatom-diaree a fost semnalată în 1932 de Bigler și Hoyne la un copil de 4 ani și jumătate cu diagnostic de celiachie, la care s-a descoperit un ganglioneurom retroperitoneal.

Uneori diareea reprezintă singurul semn clinic al bolii. Scaunele sînt frecvente, voluminoase, dar au conținut de grăsimi normal sau ușor crescut ; de cele mai multe ori sînt apoase, impunînd diagnosticul diferențial cu intoleranța la dizaharide, diareea cloridă familială, imunodeficiența.

Excreția urinară crescută de catecolamine și epinefrină este utilă pentru diagnostic.

Evidențierea tumorii se face prin examen clinic și/sau radiologic (urografie, radiografie abdominală), uneori aortografie și chiar laparatomie exploratorie.

Extirparea tumorii asigură o evoluție bună, cu dispariția diareii în 48 ore de la ablația tumorii și reluarea creșterii normale a copilului, chiar și în forma malignă (care are tendință scăzută la creșterea infiltrativă și metastază). În formele inoperabile, radioterapia și prednisonul scad volumul și concentrația în electroliți a scaunelor.

6.2.5.2. *Sclerodermia.* Boală de colagen ce afectează tubul digestiv prin atrofia musculaturii netede și infiltrația submucoasei și seroasei, cu

depozite parcelare de țesut cologen, se însoțește de malabsorbție cu steatoree în 50% din cazuri.

Pe lîngă infiltrația colagenică, mucoasa intestinală prezintă infiltrație inflamatorie cronică în lamina propria, cu îngroșarea mucoasei. Tulburările de absorbție intestinale, datorite afectării mucoasei, sînt agravate de afectarea severă a motilității intestinale : scădere accentuată pînă la atonie („pseudoobstrucția" acută sau cronică).

Prin lezarea parcelară a peretelui intestinal, apar ansele hipomotile sau atone și pseudodiverticulii cu staza conținutului intestinal, ce agravează malabsorbția prin contaminarea bacteriană a intestinului subțire (vezi pag. 98).

De obicei afectarea enterală este asociată cu afectarea colonică : pseudodiverticuli, mai ales pe marginea antimezenterică, diminuarea haustrațiilor, dilatare generalizată progresivă a colonului, leziuni histologice infiltrative tipice, ușor de evidențiat prin biopsie de mucoasă rectală. Manometria anorectală demonstrează tulburarea selectivă a musculaturii netede.

6.2.5.3. *Deficite imunitare.* La numeroși bolnavi cu deficite imunologice apar simptome gastrointestinale, mai ales diareea prelungită și/sau malabsorbția (vezi pag. 318).

6.2.5.4. *Boala Wolman.* Boală rară și fatală (exitus în primul an de viață în majoritatea cazurilor), caracterizată prin tezaurizarea esterilor de colesterol și trigliceride în toate organele, datorită unui deficit ereditar de esterază lizozomală (autosomal recesiv), face parte din sindroamele de malabsorbție, prin diareea cronică care debutează din primele luni de viață, însoțindu-se de prăbușire ponderală. Bolnavul prezintă hepatomegalie de la naștere.

În mucoasa intestinală, lamina propria este impregnată cu macrofage spumoase și lamelate, arhitectura vilară este distorsionată. Măduva osoasă prezintă aceeași impregnație, glandele suprarenale sînt calcificate.

6.2.5.5. *Insuficiența renală.* Uremia se complică frecvent cu leziuni ale mucoasei digestive (60% din cazuri), cel mai frecvent localizate în stomac și duoden, dar susceptibile în toate cazurile de a se extinde în intestinul subțire și colon. Patogenia „enterocolitei uremice" nu este clară. Se știe că ureea difuzează liber din sînge în lumenul tubului digestiv. Aici ea poate fi convertită în amoniac (cu efect toxic direct asupra mucoasei) și bioxid de carbon, de către ureaza florei intestinale.

În plus, „vasculita uremică" poate determina ischemie focală, cu necroză și ulcerații secundare ale intestinului.

Leziunile „obișnuite" ale mucoasei digestive în uremie sînt leziunile hemoragice (peteșii, echimoze, pînă la hemoragii marcate în mucoasă și submucoasă) și ulcerele acute multiple, localizate mai ales în stomac și duoden. Leziunile pseudomembranoase focale (rar întîlnite) se manifestă clinic printr-o enterocolită severă deseori fatală.

Corectarea stării uremice este urmată de dispariția leziunilor, cu revenirea la aspectul normal morfofuncțional al mucoasei intestinale. Uneori, sîngerările excesive impun rezecția segmentară.

Hemoragiile generalizate, descrise în unele cazuri de uremie, sînt puse în legătură cu o disfuncție plachetară determinată de acidul guanidinosuccinic — metabolit intermediar al ureei.

Scanned with OKEN Scanner

58. POPESCU V., DRAGOMIR D. — Abdomenul cronic dureros. Pediatria, (Buc.), 1978, 27, 3, 193.
59. READ N. W. — Speculations on the Role of Motility in the Pathogenesis and Treatment of Diarrhoea. Scand. J. Gastroent., 1983, 18 suppl., 84, 45.
60. REY J., Schmitz J. — Les nouvelles orientations en gastroenterologie pédiatrique. Arch. Fr. Ped., 1980, 37, 8, 75.
61. RICOUR C., DUHAMEL J. M. et all. — Resection étendue du grêle chez l'enfant. Arch. Fr. Ped., 1985, 42, 4, 285.
62. ROSENBERG D., PEYTEL J., FLORET D., MONNET P. — Lymphangiectasie intestinale. Ped. Lyon, 1976, 31, 8, 795.
63. RYSER D., CEISER J., BURGI H. — Malabsorption de la vitamine B_{12} Méd. Hyg., 1982, 40, 1848, 3 121.
64. SARTORIS J. D., HARELL S. G., ANDERSON F. M. ZBORALSKE F. F. — Small-Bowel Lymphoma and Regional Enteritis. Radiographic Similarities. Radiology, 1984, 152, 2, 291.
65. SCHMITZ J., REY F., BRESSON J. — Etude par perfusion intestinale de l'absorption des sucres après résection étendue du grêle. Arch. Fr. Ped. 1980, 37, 491.
66. SILVERMAN A., ROY C. C. — Pediatric Clinical Gastroenterology Mosby Co. 1983, cap. 8, 190 ; cap. 10, 249 și 337, 443, 814, 843.
67. SLEISINGER M. H., FORDTRAN J. S. — Gastrointestinal Disease. Saunders Co., 1983, 228, 693, 874, 880, 913, 1 196, 1 259, 1 436, 1 485.
68. STĂNESCU MARIA — Corelații clinico-morfologice în diareea cronică la sugar și copilul mic. Teză de doctorat IMF, București 1980.
69. SURAWICK C. M., MEISSEL G. L., TYLVISAKER T. — Rectal Biopsy in the Diagnosis of Crohn's disease : Value of Multiples Biopsies and Serial sectionning. Gastroent., 1981, 81, 66.
70. TARLOW M. J., HADORN B., ARTHURTON M. W., LLOYD J. K. — Intestinale Enterokinase Deficiency. Arch. Dis. Child., 1970, 45, 651.
71. TEODODORI V., GENTILIONI P. — Enteriti croniche in : Aggiomamenti di Gastroenterologia ed. Instituto de Angeli Milano, 1971, 511.
72. TORRICELLI M., MAESTRI L., LONGUZZI G. L., PANSINI L., PERFETTI L. — La sindrome dell'intestino breve nel neonato e nell lattante. Minerva. Ped., 1986, 38: 3—4, 95.
73. VALDES-DAPENA ANTONIO M., GEORGE N. STEIN — Morphologic Pathology of the Alimentary Canal. Saunders Co., 1970.

Scanned with OKEN Scanner

7. BOLILE DIAREICE CRONICE (BDC)

(Constanța Iacob)

7.1. Definiție

Diareea se definește ca expresia simptomatică a perturbării transferului cantitativ de apă din lumenul intestinal în plasmă (Solomons W. Noel, 1982). Apa neabsorbită se elimină prin scaune. Acestea sînt modificate cantitativ și calitativ, conținutul de apă fiind peste 60—80% din greutatea lor.

Diareea cronică reprezintă o noțiune rău definită. Deși în ultimele trei decenii s-au făcut progrese remarcabile în domeniul bolilor digestive cronice, ca urmare a acumulării de importante cunoștințe referitoare la aspectele anatomice, funcționale, imunologice și de explorare ale intestinului, există încă discontinuități în înțelegerea și interpretarea fiziopatologică a unor fenomene, precum și dificultăți de încadrare a unor stări clinice ce au ca element comun diareea pe termen lung.

În mod convențional, se consideră ca *diaree cronică* (DC) eliminarea zilnică de scaune modificate ca aspect, în cantitate anormală, timp de peste două săptămîni (Anderson, 1975), timp de mai multe săptămîni (Silverman, 1983) sau după alți autori, timp îndelungat (Goutet J. M., 1981). Modificarea calitativă se referă nu numai la conținutul de apă (ca în diareea acută) ci și la compoziția scaunelor, influențată în unele cazuri de malabsorbție. Precizarea duratei care conferă diareei atributul de *cronică* este îngreunată de faptul că în unele situații diareea are un caracter intermitent (aspect recidivant), sau alternează cu perioade de constipație. Aspectul și numărul scaunelor sînt uneori sugestive pentru interpretarea etiopatogenică a DC. Alteori este mai semnificativ aspectul scaunelor decît numărul lor în 24 ore, steatoreea putînd să evolueze cu un singur scaun pe zi.

Drumul ce se parcurge în dezlegarea problemelor etiopatogenice de la apariția diareei cronice ca simptom, pînă la încadrarea ei într-o entitate nosologică bine definită este adesea greoi, oprit uneori în stadiul etichetat ca „sindrom", fără posibilitatea de a stabili cu certitudine existența unei anumite afecțiuni. Clarificarea etiopatogenică este și mai mult îngreunată de intricarea unor manifestări clinice ale organelor de vecinătate (pancreas, căi biliare) precum și de răsunetul metabolic și nutrițional pe care îl au pierderile zilnice crescute de principii nutritive. La copil

acestea se răsfrîng major asupra procesului de creștere și dezvoltare, determinînd malnutriția secundară.

Diareea cronică nu este sinonimă cu malabsorbția sau mai corect cu malasimilația, determinată de alterarea funcțiilor intestinului, specializate în digestie și absorbție. Există diarei cronice cu și fără sindrom de malabsorbție. Un exemplu de absorbție normală a principiilor nutritive asociată cu absorbția deficitară a apei în cercul ascendent și apariția diareei funcționale, este sindromul de colon iritabil. În acest caz nici absorbția principiilor nutritive și nici starea de nutriție nu sînt influențate. Există de asemenea situații în care există o malabsorbție selectivă a unui principiu nutritiv, manifestată prin diaree cronică, care nu se însoțește de alterarea homeostaziei nutriționale, ca în deficitul izolat de lipază pancreatică și în deficitul de sucrază-izomaltază. Se cunoaște și reversul acestei situații, cînd există o malabsorbție a principiilor nutritive prin mecanisme specifice, în absența unei diarei evidente (de exemplu, malabsorbția de cupru). Din cauza polimorfismului de încadrare, delimitarea stării de diaree cronică ca „simptom" sau „boală" se poate face în general printr-o observație clinică meticuloasă și prin adoptarea unei atitudini diferențiate în explorarea anatomo-funcțională a intestinului în vederea aplicării unui tratament adecvat.

7.2. Etape în cunoașterea etiopatogenică a BDC

Diareea cronică la copil, semnalată ca patologie de excepție în trecut a început să fie menționată din ce în ce mai frecvent la sugar și copilul mic, în a 2-a jumătate a secolului al XX-lea. Un pas important a fost făcut prin inaugurarea încadrării etiopatogenice a bolilor manifestate cu diaree cronică în 1938, cînd Anderson a separat *fibroza chistică* de pancreas de sindromul celiac, dovedind că tulburările digestive din mucoviscidoză sînt fenomene secundare reducerii fermenților pancreatici, prin obstruarea canalelor excretoare.

Începînd din 1950 pe primul plan al preocupărilor în acest domeniu s-a situat *celiachia*. Un grup de cercetători olandezi (Dicke, Weijers și Van de Kamer) au intuit rolul făinei de grîu în producerea celiachiei. În 1952 Anderson și Dicke au incriminat ipotetic sensibilitatea mucoasei intestinale la gluten ca element fiziopatologic fundamental în producerea celiachiei.

Introducerea biopsiei intestinale ca metodă de studiu, în 1955 (Royer, Shiner) a stîrnit un entuziasm enorm, bazat pe speranța găsirii unor leziuni specifice care să dea răspunsul etiopatogenic într-o serie de afecțiuni digestive, complicate sau nu cu sindromul de malabsorbție.

Pe parcursul a 20 de ani această speranță a atins un vîrf de amplitudine odată cu descoperirea deficiențelor enzimatice congenitale ca *alactazia sugarului* (Holzel, 1958), *asucrazia sugarului* (Weijers, 1961), entități care au deschis capitolul bolilor diareice cronice enzimopatice.

În 1963 Goldman formulează criteriile de diagnostic ale *intoleranței la proteinele laptelui de vacă* pe baza testărilor clinice.

Deconjugarea bacteriană a sărurilor biliare ca factor de producere a malabsorbției grăsimilor este menționată de Dawson și Isselbacher în 1960 și reluată de Donaldson în 1965, Tobaqchali și Booth în 1966.

Scanned with OKEN Scanner

Infestația cu *giardia* asociată cu modificări structurale ale mucoasei intestinale și cu intoleranță la lactoză se fac cunoscute în literatura medicală începînd din anul 1963 (Hoskins și col., 1963, Townley și col., 1964, Barbieri și col., 1970).

Diareea prelungită din *malnutriţiile severe* este menționată de Sabin și col., 1963, Gordon și col., 1964, iar BDC ca semn predominant în kwashiorkor este notată de Hansen, 1962.

Lista cauzelor BDC se amplifică prin descoperirea unor defecte enzimatice cu rol în transportul principiilor nutritive (B_{12}, aminoacizi, acid folic) și prin incriminarea unor oligoelemente în producerea unor diarei cronice (deficitul de zinc în *acrodermatita enteropatică*).

Studiul sistematic al factorilor etiologici în BDC începe să se contureze odată cu ordonarea cunoștințelor biochimice corelate cu datele histopatologice.

În 1967, Walia și col. prezintă o clasificare etiologică desprinsă din analiza a 95 cazuri cu BDC din India de Nord.

Diareele cronice încep să fie clasificate după criterii etiologice și patogenice, ierarhizate după frecvență, după priorități legate de vîrstă, starea de nutriție, căi de investigație, caracterele scaunului etc.

7.3. Etiologie. Clasificare

Deși numai un număr restrîns de afecțiuni caracterizate prin diaree cronică au o frecvență mai crescută, clasificările etiologice cuprind numeroase entități, unele din ele constituind boli rare descrise în literatura de specialitate. Un exemplu îl constituie diareea cronică din simpatom, pînă în 1974 fiind descrise numai 26 cazuri.

Criteriile de clasificare etiologică sînt variate. Ele ţin seama de vîrsta copiilor la debutul unor entități, de situarea cauzei în afara sau în interiorul aparatului digestiv, de caracterul genetic sau dobîndit al factorilor etiologici, de caracterul funcțional sau organic al cauzei care generează diareea. Unele forme de BDC răspund la mai multe criterii făcînd posibilă încadrarea lor în grupuri etiologice diferite, în funcție de autori. Astfel fibroza chistică de pancreas poate fi inclusă în cauzele gastrointestinale funcționale cu sindrom de malabsorbție (Fortrandt, 1975) dar și în cauzele digestive extraintestinale, de cauză pancreatică (R. Păun, 1985).

Printre *entităţile cu etiologie precizată*, mai frecvent întîlnite la copil se enumeră fibroza chistică de pancreas, celiachia, infestațiile parazitare, intoleranțele secundare la dizaharide, malnutriția severă (Silverman, 1975). Într-o statistică efectuată de Lloyd și colab. (Chicago, 1979) pe un număr de 308 copii dintre care 104 sub 4 ani, se arată că 64 copii (61%) aveau diaree cronică nespecifică, 24 (22%) aveau diaree postinfecțioasă, 7 copii prezentau alergie la proteina laptelui de vacă, 5 aveau deficit de sucrază-izomaltază și 9 copii sufereau de celiachie. Dintr-un studiu efectuat în Clinica IOMC — București, în perioada 1978—1979 s-a desprins o prevalență a BDC de 2,44%, în raport cu numărul de copii internați. Din totalul de 308 cazuri cu DC 194 (63%) au avut o etiologie neprecizată. Din cei 114 copii la care s-au decelat factorii cauzali, 78 (25,3%) au prezentat intoleranță secundară la dizaharide (predominant

Scanned with OKEN Scanner

la lactoză = 50/78) ca urmare a unor enterocolite infecțioase, 22 de copii (7,15%) au avut parazitoze intestinale (13 cazuri cu giardia), 10 copii (3,25%) au fost cu celiachie, 2 cazuri (0,6%) au avut sindrom de colon iritabil, într-un caz s-a stabilit diagnosticul de intoleranță la proteina laptelui de vacă (IPLV) și într-un caz s-au suspectat maladia Whipple. Tulburările digestive cronice au fost prezente pînă la vîrsta de 6 luni în 51,2% din cazuri. Malnutriția severă secundară diareei cronice și malabsorbției a fost constatată la 105 cazuri (34%).

O clasificare cu pronunțat caracter didactic împarte BDC în : a) *Diaree extradigestive* (infecții parenterale, cauze endocrine, deficite imunologice, boala Wolman, tumori ca simpatoblastomul, b) *Diaree de origine digestivă,* ce pot fi de natură *extraintestinală* (cauze gastrice, hepatobiliare, pancreatice și colonice) și de natură *intestinală* (deficite enzimatice, alergia intestinală, intoleranțe la anumite alimente, parazitoze, reducerea suprafeței de absorbție, etc.).

Vîrsta copilului la debutul BDC nu reprezintă un criteriu absolut de clasificare, entități caracteristice adolescentului putîndu-se manifesta din perioada de copil mic (de exemplu boala Crohn) și invers. O clasificare a diareelor cronice în funcție de acest criteriu este valoroasă pentru inițierea unui protocol de stabilire a diagnosticului. *Tabelul 16.*

Tabelul 16

Forme etiologice de diaree cronice, după vîrsta de debut

Sub 1 lună	**Sub 3 luni**	**Sub 6 luni**	**Sub 2 ani**	**La orice vîrstă**
— Clorhidroreea familială	— Intoleranța la proteinele laptelui de vacă	— Supraalimentația	— Infecții parenterale	— Infecții (Salmonella Yersinia)
— Boala Wolman	— Malabsorbția de glucoză-galactoză	— Intoleranța la unele alimente	— Intoleranțe secundare la dizaharide	— Giardioza
— Malabsorbția primară de bilă	— Diareea intratabilă	— Intoleranța la sucroză-izomaltoză	— Boala Shwachman	— Toxice (preparate cu fier, antibiotice, radiații)
— Malabsorbția de acid folic	— A-betalipoproteinemia	— Fibroza chistică	— Celiachie	— Tumori funcționale
— Hiperplazia de suprarenală	— Intoleranța la fructoză		— Deficit imunitar celular	— Pancreatita cronică
— Imunodeficiențe combinate	— Limfangiectazia intestinală	**Sub 1 an**	**Peste 4 ani**	— Agammaglobulinemia dobîndită
	— Tirozinemia	— Malnutriția	— Pseudoobstrucția intestinală cronică	— Sindromul de ansă oarbă
	— Malrotația	— Boala Hirschsprung	— Limforsarcomul	— Gastroenterita eozinofilică
	— Intestin scurt	— Acrodermatita enteropatică	— Hipolactazia congenitală (4—8 ani)	— Hipertiroidism
		— Sindromul de colon iritabil	**Peste 10 ani**	
			— Boala Crohn	
			— Colita cronică ulcerativă	

Scanned with OKEN Scanner

Întrucît niciuna din clasificările care ţin seama de un singur criteriu nu are valenţe suficiente pentru a cuprinde toate entităţile cunoscute, considerăm utilă o clasificare care ţine seama de numeroşii factori etiologici incriminaţi în geneza diareelor cronice în relaţie cu unele aspecte anatomo-funcţionale. *Tabelul 17*.

Tabelul 17

Clasificarea etiologică a diareelor cronice

Cauze infecţioase
- enterale — Salmonella
  — E. coli
  — Yersinia enterocolitica
- parenterale
  — Infecţii ale tractului urinar
  — Infecţii respiratorii

Infestaţii
- Giardiaza
- Ascaridioza
- Ankilostomiaza

Alergii alimentare
- Alergia la proteinele laptelui de vacă
- Alergia la proteinele din soia
- Alte alergii

Intoleranţe alimentare
- *Prin anomalii enzimatice cu mucoasă intestinală histologic normală*
  — Deficitul congenital de lactază
  — Deficitul congenital de sucrază-izomaltază
  — Tulburarea de transport a glucozei-galactozei
- *Cu modificări morfologice ale mucoasei intestinale asociate cu anomalii enzimatice şi/sau imunologice*
  — Celiachia
  — Intoleranţa secundară la dizaharide
  — Intoleranţa tranzitorie la gluten

Insuficienţa pancreatică
- Mucoviscidoza
- Sindromul Schwachman
- Deficitul izolat de lipază pancreatică

Insuficienţa biliară
- Hepatita retenţională
- Ciroza
- Atrezia de căi biliare

Factori familiali sau genetici
- Clorhidroreea familială
- Acrodermatita enteropatică
- Abetalipoproteinemia
- Boala Wolman
- Malabsorbţia acidului folic
- Galactozemia
- Intoleranţa la fructoză
- Malabsorbţia primară de acizi biliari
- Polipoza familială

Defecte imune
- Agammaglobulinemia cîştigată
- Deficitul izolat de IgA
- Deficitul imunitar celular
- Deficite combinate

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 17 (continuare)

Leziuni anatomice și mecanice
— Sindromul de intestin scurt
— Volvulus subacut
— Ansă strangulată
— Cosntipație cronică
— Boala Hirschsprung

Cauze inflamatorii
— Boala Crohn
— Tuberculoza ileo-cecală
— Maladia Whipple
— Colita ulceroasă
— Colita nespecifică

Alte cauze, cu malabsorbție generalizată sau selectivă
— Malnutriție protein-calorică
— Carență marțială severă
— Sprue tropical
— Acțiunea toxică a radiațiilor și a unor medicamente
— Limfangiectazia

Cauze funcționale
— Sindromul de colon iritabil
— Dismicrobismul intestinal
— Antibioterapia orală excesivă

Cauze rare
— Tumorale (neuroblastomul)
— Hematologice (infiltrații leucemice)
— Endocrine (hipertiroidia, hiperparatiroidia)

7.4. Patogenie

Modificările aspectului, numărului și volumului scaunelor pe o durată de timp care sugerează o diaree cronică se pot produce prin diferite mecanisme patogenice, unele din ele fiind bine cunoscute. Perturbarea proceselor absorbtive și/sau excesul de secreție a fluidelor și electroliților în lumenul intestinal, depășind competența de recuperare a colonului, realizează o condiție patogenică de *acumulare netă de lichide generatoare de diaree* (Brinder H.J., 1980). Existența *leziunilor intestinale* determinate de factori infecțioși, imunoalergici sau de natură inflamatoare reprezintă factorul de bază (inițiator sau de întreținere) al unei diarei cronice (Lebenthal E., 1983). *Reducerea activității enzimatice* din marginea în perie sau *perturbarea transportului* activ al unor principii nutritive produc diarei cronice asociate cu sindrom de malabsorbție globală sau selectivă. *Insuficiența pancreasului exocrin* produce diareea cronică prin digestie insuficientă, după cum *insuficiența sărurilor biliare* produce diareea cu malabsorbție de grăsimi. În unele condiții patologice cooperează mai multe mecanisme patogenice ele acționînd intricat, de multe ori decurgînd unele din altele. Astfel, dismicrobismul intestinal, prin ascensionarea florei saprofite colonice, acționează prin microleziuni ale marginei în perie, hidroliza dizaharidazelor și deconjugarea acizilor biliari, determinînd diaree cronică cu intoleranță la dizaharide și steatoree. În mod similar, o insuficiență pancreatică (mucoviscidoza) produce diaree cronică prin

Scanned with OKEN Scanner

absența fermenților cu rol în digestia principiilor nutritive. Deficitul de peptidaze antrenează o absorbție crescută de macromolecule cu încărcătură antigenică, determinînd în evoluție sensibilizarea mucoasei intestinale și o intoleranță la proteine (Lebenthal E., 1983). În intoleranța secundară la dizaharide prin leziuni ale mucoasei intestinale de natură infecțioasă se poate produce de asemenea și o sensibilizare a mucoasei intestinale devenită permeabilă la antigenii proteici prin leziunile histologice preexistente (sindromul postenteritic Smith-Walker-1975).

În unele situații același agent etiologic este capabil să determine diaree cronică prin mai multe mecanisme patogenice, ca în cazul giardiazei. Infestația masivă cu forme vegetative determină diaree cronică asociată cu malabsorbție prin împiedicarea contactului principiilor nutritive cu epiteliul intestinal. La acest mecanism se adaugă și diminuarea enzimelor membranare (lactaza) cu apariția efectului diareic de natură osmotică.

Un capitol particular în patogenia diareelor cronice s-a deschis prin implicarea hormonilor intestinali (gastrina, pancreozimin-colecistokinina, secretina, peptidele vasoactive) în unele mecanisme ale circuitului enterosistemic de apă și electroliți (un exemplu îl constituie vipoamele).

În cele ce urmează vor fi expuse principalele mecanisme de producere a diareelor cronice. Pentru unele entități ca celiachia, mucoviscidoza, diareea rebelă a sugarului etc., patogenia va fi inclusă la descrierea bolii sau sindromului respectiv.

7.4.1. Mecanismul secretor, cu alterarea selectivă a sistemelor de reglare a absorbției hidroelectrolitice

Absorbția intestinală reprezintă bilanțul unor procese continui de traversare bidirecțională a unor elemente de natură exogenă și endogenă, finalizat cu pătrunderea principiilor nutritive în circuitul entero-sistemic (dinspre lumen către plasmă).

Perturbarea sau anularea transferului cantitativ de apă din lumenul intestinal către plasmă prin „defectarea" insorbției în intestinul subțire și colon reprezintă unul din mecanismele esențiale de producere a simptomului diaree manifestat predominant ca formă acută, dar și ca formă cronică.

Denumită și *diaree secretorie*, exsudația sau exsorbția hidroelectrolitică a intestinului subțire se produce prin dereglarea metabolismului intraenterocitar, determinat de stimularea complexului adenilciclază. Acest complex este implicat în reglarea transferului de apă și electroliți dinspre plasmă înspre lumenul intestinal. Stimularea sau declanșarea mecanismului secretor prin anularea acestui sistem de reglare, poate fi făcută prin mai mulți factori : *a)* enterotoxine cu acțiune specifică ; *b)* sărurile biliare neabsorbite în ileon ; *c)* prostaglandinele ; *d)* hormonii digestivi (gastrina, secretina, polipeptidul intestinal vaso-activ (VIP). Cu excepția enterotoxinei specifice, toți factorii menționați generează diarei apoase, cu evoluție cronică.

Scanned with OKEN Scanner

7.4.1.1. *Modelul enterotoxinei bacteriene*

Cel mai bine cunoscut și reprodus prin modele experimentale (pe ansă intestinală izolată, la șoarece, iepure și viței) este mecanismul secretor declanșat de enterotoxine, avînd cap de listă toxina holerică și enterotoxina unor tulpini de *E. coli.* Caracterul enterotoxigen al acestor bacterii este în mod necesar legat de capacitatea lor de reproducere, condiționată de prezența *factorului de colonizare bacteriană* și de *rezistența la antibiotice.* Factorul de colonizare, care asigură sinteza toxinei se transmite printr-o genă cromosomală, în cazul vibrionului holeric și prin plasmide (ereditate bacteriană extracromosomală), în cazul unor tulpini de *E. coli,* numite tulpini enterotoxigen pozitive, ENT + (Ryder, 1976, Finkelstein, 1976).

Mecanismul patogenic prin care se ajunge la efectul final de exsudație hidroelectrolitică prin mucoasa intestinală cuprinde schematic trei etape : *a)* colonizarea bacteriei (în descriere se va folosi modelul *E. coli)* ; *b)* producerea de enterotoxină și penetrația acesteia în enterocit ; *c)* răspunsul secretor al gazdei.

7.4.1.1.1. Colonizarea bacteriei la suprafața mucoasei. Multiplicarea bacteriilor este posibilă numai pentru tipurile virulente (toxigenice) ale *E. coli,* informația genetică a factorului de colonizare fiind conținută în plasmide. Colonizarea bacteriilor pare să țină de fenomenul de „recunoaștere" prin intermediul unor componente glicoproteice cu proprietăți fixatoare pe receptori *(Sugar — sugar binding protein),* denumite *lectine* (Keusch G.T., 1979). Sediul colonizării bacteriene și a producției de toxină este membrana latero-bazală a celulelor epiteliale. Fenomenul de recunoaștere la suprafața celulelor, prin intermediul lectinei fixatoare de glucid a fost recunoscut recent și la alți agenți patogeni (ex. *Entamoeba histolytica).*

7.4.1.1.2. Producerea de enterotoxină și penetrarea ei în enterocit. *E. coli* toxigen produce două tipuri de enterotoxină, diferențiate după comportamentul la temperaturi ridicate : — componenta termostabilă (TS) și termolabilă (TL). Enterotoxina E.C. (cu ambele componente) este capabilă să determine o exsudație masivă de apă, electroliți și glucoză, fără să modifice absorbția acesteia din urmă.

Toxina stabilă (TS) este un polipeptid mic, cu greutatea moleculară de 4 400 daltoni, rezistentă la acțiunea peptidazelor și acizilor, fără structură antigenică. Stabilitatea sa termică este dată de 6 molecule de cistină din structura sa. Ea acționează prin anularea fluxului de Na^+ și inversarea fluxului de Cl^- în cadrul circuitului entero-sistemic.

Toxina termolabilă (TL) este cea mai importantă pentru intervenția ei în mecanismul de control al exsorbției de apă din enterocit. Este un polipeptid cu structură imunogenică, cu greutate moleculară de 83 000 daltoni, nedializabil, neutralizabil prin seruri specifice. TL determină o creștere a secreției de Na^+ în lumenul intestinal, inhibă absorbția de Cl^-, intensifică secreția de bicarbonat, astfel că în final se produce o acumulare cantitativă de apă în jejun și ileon. Toxina labilă a *E. coli* și toxina

holerică sînt imunologic și funcțional similare, astfel că, mecanismul de producere a diareei prin exsorbție hidroelectrolitică se face după un model comun (Noel W. Solomons, 1982).

Pentru a determina efectul menționat, TL se fixează mai întîi pe celulele enterocitare, dar numai pe acelea care conțin în structura glicocalix-ului monosialogangliozidul GM_1 (Holmgren I., 1974), față de care toxina manifestă o afinitate de fixare. Reacția de fixare este mediată numai de o fracțiune a moleculei de toxină, un polipeptid (care în toxina holerică este un pentamer cu 5 monomeri cu greutate moleculară de 11 000 daltoni). Această fracțiune, denumită și subunitatea B este legată (prin legături disulfidice cu o subunitate A (activă), un peptid cu greutate moleculară de 29 000 (S. van Heyningen 1976, R. A. Finkelstein, 1974). Întrucît această subunitate activă acționează pe fața citoplasmatică a membranei bazolaterale a celulei epiteliale, unde întîlnește ținta enzimatică (adenilciclaza) este necesar ca după fixarea prin intermediul subunității B, ea să străbată membrana celulară (D. R. Parkinson, 1972, M. Field, 1974, citați de N. Solomons, 1982). Se postulează că dirijarea acestui transport se face prin intervenția unei zone distincte a toxinei, denumită „domeniul de acces" sau „subunitatea E".

Procesul de fixare și accesul subunității A (active) sînt sugestiv reprezentate în fig. 27.

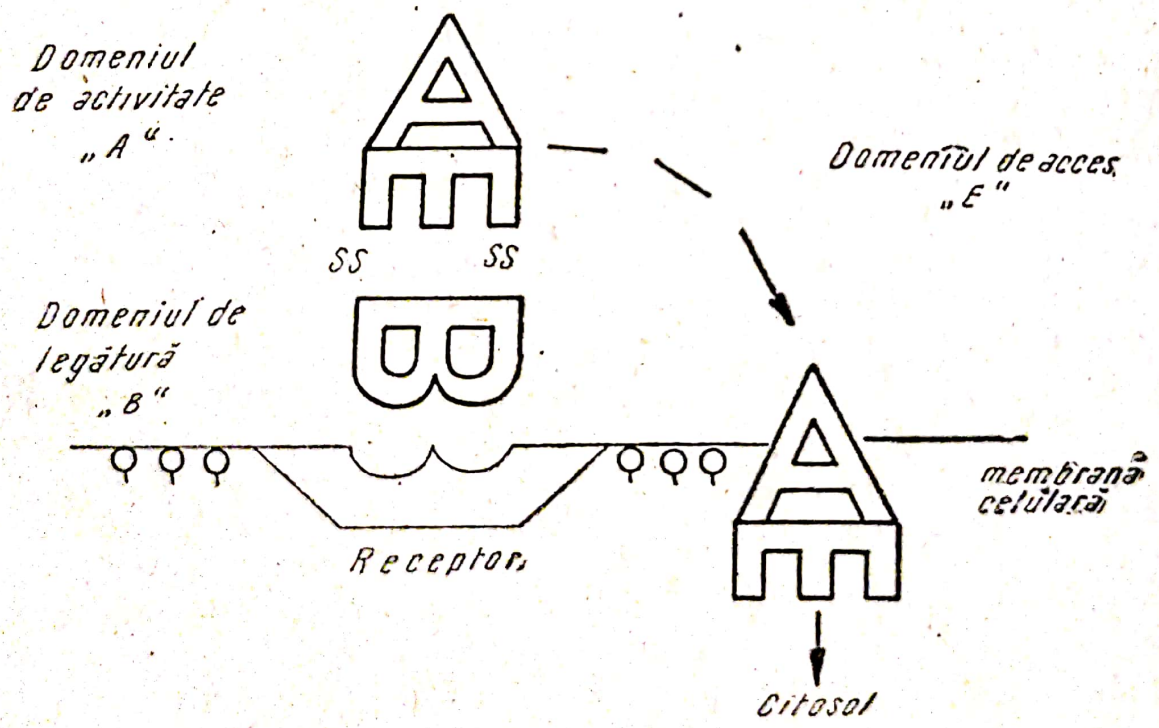


Fig 27 — Schema fixării și penetrației enterotoxinei în enterocit (Solomons W. Noel și col., 1982). Cele trei „domenii" de structură ale enterotoxinei bacteriene : — subunitatea A (activity) : activitate biologică ; — subunitatea B (binding) : mediază legătura toxinei cu membrana enterocitului ; — subunitatea E (entry) : asigură calea de acces a subunității A către ținta intracelulară

Scanned with OKEN Scanner

7.4.1.1.3. Răspunsul secretor al gazdei (stimularea complexului adenilciclază).

Enzima adenilciclaza este situată pe fața citoplasmatică a membranei celulare. Sub acțiunea TL activitatea acestei enzime crește rapid. Mecanismul de activare este bine cunoscut pentru toxina holerică și există indicații că TL a *E. coli* acționează similar.

Structural, enzima adenilciclaza este un complex cu 3 componente : *a)* o proteină fixatoare, guaniltrifosfatul (GPT), *b)* o enzimă activă, guaniltrifosfataza (GTP-aza) și c) o unitate catalitică cu rol de conversie a adenozintrifosfatului (ATP) în adenozinmonofosfat ciclic (3′5′ AMPc). În condiții obișnuite, o activare prin stimul specific (hormon peptidic) legat de suprafața celulară determină o deplasare a GTP și fixarea acesteia de o proteină, formînd GTP legată (Cassel D., 1978). Sub acțiunea GTP-azei, GPT legată de proteină este convertită în guanildifosfat (GDP), cu eliberarea fosfatului anorganic și inactivarea unității catalitice. În acest context, conversia ATP și AMPc este oprită *(fig. 28)*.

Subunitatea A a enterotoxinei labile are proprietatea de a transfera o parte din compusul covalent intermediar, adenozindifosfatul (ADP)-riboză, rezultat din cataliza ATP, și de a o lega de GTP-ază pe care o blochează. Complexul GTP-ază — ADP-riboză fiind enzimatic inactiv, unitatea catalitică care acționează asupra ATP continuă să prezinte o stare permanentă de activare cu producerea nivelelor înalte de AMPc *(fig. 29)*.

AMPc acționează ca un mesager intracelular care convertește funcția enterocitară absorbtivă într-una net secretorie. În acest mecanism intră cu probabilitate și un sistem enzimatic secundar, prezent în multe ce-

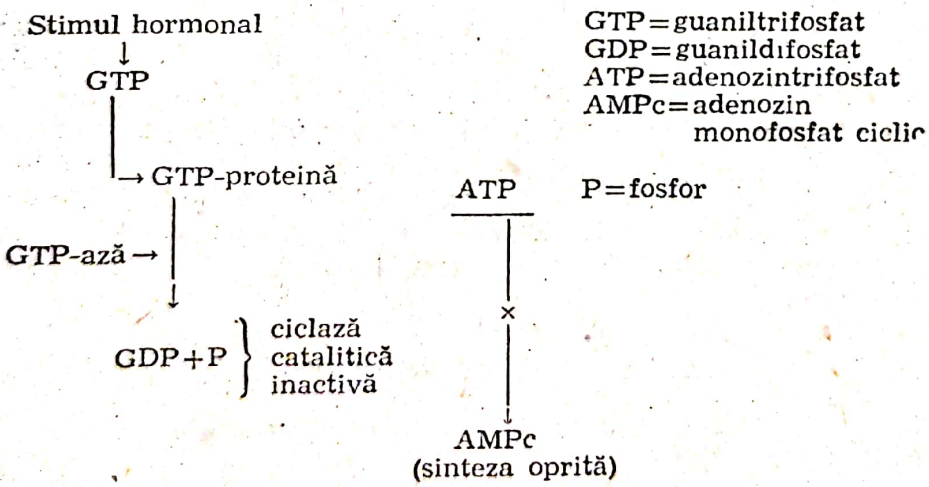


Fig. 28 — Activitatea complexului enzimatic adenilciclaza. Adenilciclaza este formată din 3 componente : — GTP — GTP-ază și — unitatea ciclază catalitică (care convertește ATP în 3′, 5′ AMP ciclic). Sub efectul unui stimul corespunzător (hormon) legat specific de suprafața celulară a unui receptor se produce legarea GTP de o proteină, sistem care reglează activitatea adenilciclazei prin unitatea ciclază catalitică. Sub acțiunea GTP-azei asupra GTP se formează GDP și se eliberează P, cu inactivarea unității catalitice. Astfel încetează sinteza de AMPc.

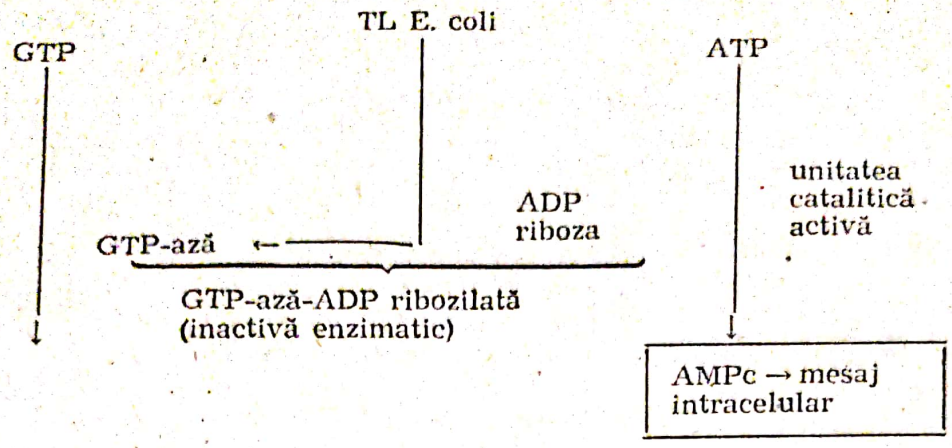


Fig. 29 — Acțiunea toxinei termolabile a E. coli asupra complexului enzimatic adenilciclaza. Toxina labilă a E. coli acționează ca enzimă ce transferă jumătate din ADP riboză, provenită din ATP, la substratul țintă care este GTP-aza din complexul enzimatic. Rezultă ADP—GTP-aza ribozilată care este inactivă enzimatic. Activitatea unității ciclază catalitică este „dezinhibată" și formarea AMPc crește. Acesta acționează ca mesager intracelular care schimbă funcția absorbtivă a enterocitelor în funcție secretorie cu direcționarea fluxului de apă spre lumenul intestinal.

lule, inclusiv în celulele intestinale, *proteinkinaza*, sensibilă la nivelele crescute de AMPc.

Activarea adenilciclazei (componenta catalitică) sub acțiunea enterotoxinei ar fi ireversibilă, ea durînd atîta timp cît persistă bacteriile în apropierea mucoasei, și în enterocit, cît este durata sa de viață (pînă la exfoliere).

Pe lîngă secreția activă de apă și electroliți, sub acțiunea AMPc se produce și o creștere a sintezei de mucus, sînt intensificate reacțiile glicolitice, sînt activate procesele metabolice energogene.

Toxina termostabilă (TS) are o acțiune mai puțin bine codificată. Ea activează guanilciclaza, o enzimă din marginea în perie a celulelor vilozitare, determinînd o creștere intracelulară de guanilmonofosfat ciclic (GMPc), cu secreție crescută de apă și electroliți. Această toxină pare să activeze adenilciclaza membranară pe calea implicării sintezei de prostaglandine.

7.4.1.2. *Modelul prostaglandinelor*

Prostaglandinele au numeroase acțiuni ce se răsfrîng și asupra funcțiilor și motilității intestinale, care sînt în general stimulate. PG_1 induce o creștere semnificativă a secreției nete de apă, electroliți (Na^+, Cl^-, K^+) și bicarbonat în lumenul intestinal.

Sinteza prostaglandinelor crește în cursul unor reacții inflamatorii intestinale produse de unii germeni specifici *(Salmonella typhimurium)*. Prin intermediul prostaglandinelor este stimulată adenilciclaza cu apariția diareei secretorii.

În sindromul de colon iritabil, în colita ulcero-hemoragică și carcinomul intestinal se găsesc cantități crescute de produși prostaglandinici (Păușescu și colab., 1982).

Scanned with OKEN Scanner

În carcinomul medular de tiroidă, diareea este explicată de asemenea, prin sinteza crescută de prostaglandine și calcitonină.

În enterocolitele virale se produce o perturbare a ciclului enterosistemic de absorbție a apei și electroliților (Desjeux și colab., 1979, citați de Maiorescu M. și colab., 1985) în care se discută de asemenea rolul prostaglandinelor.

Prostaglandinele acționează și asupra motilității gastrointestinale, pe care o crește. În cursul sindroamelor diareice prostaglandinele în cantitate crescută determină relaxarea sfincterului cardiei și pilorului, cu reflux biliar în stomac, explicînd vărsăturile (Păușescu și colab., 1982).

Efectele favorabile ale aspirinei și indometacinei în diareele infecțioase și de altă etiologie (intoleranțe alimentare) se explică prin acțiunea acestor medicamente de inhibare a sintezei de prostaglandine, confirmînd indirect rolul pe care îl au acestea în producerea diareei.

7.4.1.3. *Modelul acizilor biliari*

Tulburarea absorbției acizilor biliari prin afecțiuni ale mucoasei ileonului sau prin reducerea suprafeței de absorbție (rezecție) face ca acestea să ajungă în colon unde inhibă absorbția de apă și Na^+ (diaree cologenă).

7.4.1.4. *Modelul hormonilor intestinali*

Unele tumori, ca *ganglioneuroblastomul,* determină diaree apoasă secretorie, cu evoluție cronică prin creșterea peptidului vasoactiv intestinal (VIP) cu rol în stimularea adenilciclazei.

*Apudoamele**, tumori ale celulelor endocrine ale tractului digestiv, cu originea în creasta neurală, se caracterizează prin diaree cronică apoasă prin același mecanism.

Vipomul pancreatic (sindromul Verner-Morrison) face parte din apudoame și se manifestă cu diaree apoasă, profuză, explosivă asociată cu hipokaliemie și hipoclorhidrie.

Gastrina, hormon intestinal, este secretată în exces în gastrinom (sindromul Zollinger-Ellison) avînd ca semne majore hiperaciditatea gastrică, ulcerul și diareea.

7.4.2. Mecanismul exsudativ, prin leziuni ale mucoasei intestinale și ale colonului (modelul enteroinvaziv)

Are natură strict infecțioasă, mecanismul enteroinvaziv fiind întîlnit în enterocolitele cu *Shigella* și *Salmonella* (germeni enteropatogeni clasici) și cu *Yersinia enterocolitica* și *Campylobacter jejunii* (germeni mai nou recunoscuți).

---

* Termenul de Apudoame derivă de la APUD (Amine Precursors Uptake and Decarboxylation) cu referință la rolul de preluare și decarboxilare a precursorilor aminici, pe care îl au substanțele endocrine cuprinse în acest sistem.

Scanned with OKEN Scanner

Enteropatogenitatea este dată de antigenul somatic, determinantul antigenic fiind D-manoza.

Mecanismul enteroinvaziv se petrece în trei etape succesive : *a)* penetrarea germenilor în celula intestinală ; *b)* multiplicarea extensivă în epiteliul intestinal ; *c)* leziunile morfologice ale mucoasei.

7.4.2.1. *Penetrarea germenilor în celula intestinală*

Aceasta se face în doi timpi. Într-un prim timp se produce o reacție moleculară între suprafața agentului enteroinvaziv și epiteliul intestinal (celula țintă), cu alterarea acestuia. Într-un timp imediat următor se produce înglobarea germenului într-o vacuolă formată prin invaginarea membranei celulare. Sub această formă agentul microbian traversează citoplasma ajungînd la polul distal al celulei invadate.

7.4.2.2. *Multiplicarea extensivă*

Se poate face în sedii diferite. *Shigella* se înmulțește în interiorul celulei intestinale colonice, după ce vacuola și-a golit conținutul în citoplasmă. *Salmonella* se multiplică în *lamina propria* avînd ca organ țintă celulele ileonului. Unele serogrupuri de *E. coli* (O_{124}, O_{136}, O_{143}, O_{144}, O_{152}, O_{164}) au capacitate invazivă, multiplicarea bacteriană avînd loc atît intracelular cît și în *lamina propria.*

Campylobacter jejunii proliferează în intestinul subțire și colon. *Yersinia enterocolitica* prezintă unele tulpini (03, 08 și 09) cu modelul patogenic invaziv, transmis prin plasmide. Unele din acestea (03, 08) au și proprietăți enterotoxice prin activarea guanilciclazei.

Dintre paraziți se cunoaște că *Entamoeba histolytica* penetrează în mucoasa colonică prin mecanism invaziv, îmbinînd motilitatea cu proprietățile enzimatice (proteaze, mucopolizaharidaze, hialinondază) și se multiplică extensiv în submucoasă (leziune „în buton de cămașă").

7.4.2.3. *Leziunile morfologice ale mucoasei*

Invadarea epiteliului colonic și proliferarea celulară se însoțește în modelul patogenic enteroinvaziv de moartea celulelor, formarea de microulcerații și răspuns inflamator puternic în *lamina propria* cu exsudare celulară în lumenul intestinal. Se crede că acest efect se datorează unei *citotoxine* produsă prin multiplicarea intracelulară a germenilor. Pe lîngă efectul distrugător, citotoxina fixată pe ribosomii celulari, inhibă sinteza proteinelor. În acest concept, fenomenul invaziv propriu-zis ar avea o semnificație patogenică redusă (Keusch, 1978).

Expresia clinică a acestor leziuni este diareea în context infecțios (febră) însoțită de crampe și tenesme. Scaunele conțin mucus, puroi și sînge (aspect dizenteric).

Conținutul apos al scaunului este determinat de perturbarea transportului de apă și Na^+ care s-ar produce prin stimularea sistemului adenilciclază. Prin intermediul prostaglandinelor, AMPc în exces ar deter-

Scanned with OKEN Scanner

mina o hipersecreție de mucus. Intricarea acestor mecanisme conduce în unele situații la o alternanță de diaree apoasă cu sindrom dizenteric.

În infecția cu *Yersinia enterocolitica* se asociază microabcese în nodulii limfatici intestinali și în plăcile Payer.

7.4.3. Mecanismul osmotic

Creșterea concentrației substanțelor osmotic-active în lumenul intestinal determină o atragere a apei din spațiile interstițiale către lumenul intestinal. Acest fenomen este întîlnit în cazul maldigestiei și malabsorbției dizaharidelor, substanțe hiperosmolare care acumulate în lumenul intestinal determină o diaree apoasă, spumoasă, acidă. Substratul acestor perturbări este deficitul dizaharidazic : lactază (cel mai frecvent), sucrază-izomaltază, maltază (rar întîlnit).

Deficitele enzimatice congenitale (lactază, sucrază-izomaltază) sînt extrem de rar întîlnite. Frecvent, deficitul dizaharidazic este secundar și tranzitoriu, ocazionat de distrugerea marginei în perie (sediul enzimelor dizaharidazice) sub acțiunea a numeroși factori cum sînt :

— *Agenții virali* (rotavirusurile și parvovirusurile-*like*) pătrund în enterocitele mature, se localizează pe reticulul endoplasmic, determină leziuni histologice ale mucoasei intestinale (scurtarea vilozităților, turtirea enterocitelor, infiltrat limfocitar în *lamina propria*) și scad activitatea enzimatică (lactaza, zaharaza, trehalaza, fosfataza alcalină). Acest mecanism care determină diaree osmotică, dublează mecanismul perturbării absorbției de apă și Na^+ din enteritele virale, menționat anterior. Refacerea toleranței la dizaharide care în mod normal se produce în 7—10 zile, poate fi temporizată la copiii cu malnutriție, la care diareea osmotică poate îmbrăca un caracter cronic (refacerea epiteliului intestinal este încetinită).

— *Agenții microbieni* ascensionați în jejunul superior (sindromul de intestin contaminat) își realizează sursa energetică necesară multiplicării și pe seama componentei glucidice a dizaharidazelor, pe care le scindează cu ajutorul enzimelor glucozidice (Lebenthal E., 1983). Reducerea dizaharidazelor antrenează diareea osmotică definită ca intoleranță la dizaharide.

— *Infestația masivă cu giardia* determină diminuarea enzimelor membranare, fenomen ce poate contribui la instalarea unei diarei cronice.

În diareea osmotică scaunele sînt apoase cu aspect fermentativ (spumoase) și acide (pH sub 5). La aspectul osmotic produs de glucidele neabsorbite se adaugă și efectul iritativ al acizilor grași cu 2 atomi de carbon rezultați din descompunerea parțială a lactozei și zahărului sub acțiunea florei colonice, determinînd o creștere a peristaltismului intestinal. Se apreciază că dacă 5% din conținutul mediu de hidrocarbonate al dietei ajung în colon, aceasta înseamnă o încărcare cu 10 mOsm, capabilă să rețină 300 ml apă în intestin. Fermentația acestor glucide în acizi grași crește încărcătura osmotică de 6 ori, cu reținerea a 1 800 ml apă (N. Solomons, 1982).

Scanned with OKEN Scanner

7.4.4. Mecanismele dismicrobismului intestinal *(sindromul de intestin contaminat)*

Proliferarea excesivă a germenilor saprofiți în zonele proximale ale intestinului subțire caracterizată în mod normal prin „puritate bacteriologică" are loc în circumstanțe diferite *(vezi capitolul 5)*.

Ca urmare a transferului metabolismului activ al florei anaerobe și Gram (+) colonice la nivele superioare, unde se găsesc substanțe alimentare nutritive are loc o multiplicare extensivă a germenilor, de ordinul 10^4—10^9/ml. Consecințele acestui fenomen sînt multiple :

a) consumul de principii nutritive și în special de vitamină B_{12}, acid folic și fier, necesare multiplicării bacteriene ;

b) deconjugarea intraluminală a sărurilor biliare și dehidroxilarea lor (suprimarea OH de la C_7) cu formarea acizilor biliari liberi ca : *α) acidul deoxicolic* care se absoarbe prin difuziune, lipsind lipidele de elementul necesar emulsionării lor, *β) acidul litocolic* care împiedică rezorbția apei și sodiului. În felul acesta se produce steatoree și pierderi hidroelectrolitice. Este diminuată absorbția vitaminelor liposolubile ;

c) metabolizarea acizilor grași neabsorbiți de către bacteriile intestinale determină formarea unor acizi grași hidroxilați, cu acțiune iritativă, care împiedică absorbția apei și electroliților contribuind la întreținerea diareei.

7.4.5. Mecanisme alergice și imunoalergice

Implicate tot mai frecvent în producerea diareei cronice, mecanismele alergice și imunoalergice sînt incriminate în intoleranțele la proteinele alimentare (intoleranța la proteinele lactate bovine, la proteinele din soia și din alte alimente *(vezi capitolul 8 : Alergii și intoleranțe alimentare)*.

7.5. Diagnostic

Pentru stabilirea diagnosticului etiologic și patogenic al BDC este necesară realizarea într-o primă etapă a unui cadru anamnestico-clinic cît se poate de corect obținut prin relația cu părinții. Datele furnizate de aceștia stau la baza efectuării unui număr variabil de investigații paraclinice și de laborator, unele fiind ușor de efectuat, altele presupunînd o dotare superioară.

Explorarea bolnavului urmărește punerea în evidență a factorilor etiologici, existența eventuală a unui sindrom de malabsorbție (generalizată sau selectivă) și răsunetul biologic pe care acesta îl poate avea asupra organismului. Din confruntarea datelor obținute, cu aspectele clinice și evolutive se pot finaliza (nu totdeauna !) un diagnostic complet și un tratament etiopatogenic adecvat.

Uneori certitudinea se obține cu prețul unor ani de observație, în care răbdarea și perseverența medicului trebuiesc dublate de colaborarea bolnavului și a familiei, ca în cazul celiachiei.

Scanned with OKEN Scanner

7.5.1. Etapa anamnestico-clinică

Cel mai adesea copilul este adus la medic pentru persistența unor scaune modificate, cu durată variabilă, pentru recurența unor tulburări digestive, sau pentru oprirea creșterii ponderale. În acest stadiu este necesară efectuarea unei anamneze minuțioase, cu recoltarea tuturor informațiilor legate de debutul bolii și evoluția simptomelor. Importanța anamnezei și răbdarea medicului în obținerea datelor sînt subliniate de toți pediatrii gastroenterologi.

Istoricul bolii, obținut din relatarea spontană a părinților și din răspunsurile la întrebările „orientate" ale medicului, trebuie să scoată în evidență momentul apariției tulburărilor digestive, în raport cu vîrsta copilului, caracterele scaunelor sub aspect cantitativ și calitativ, asocierea altor manifestări clinice, precum și caracterul de durată al diareei.

Este necesar ca datele anamnestice să cuprindă :

— *investigarea factorilor genetici, istoricul sarcinii, ingestia eventuală de droguri în perioada de gestație, existența unor afecțiuni similare în familie ;*

— *precizarea aportului alimentar la diferite vîrste și în perioada care a precedat apariția bolii ;*

— *felul apetitului,* știind că manifestările extreme ale acestuia au valoare orientativă pentru diagnostic *(bulimia se întîlnește în mucoviscidoză, inapetența în celiachie) ;*

— *stabilirea ordinii cronologice a apariției semnelor de boală și legătura eventuală cu unele evenimente patologice extradigestive, sau cu introducerea unor alimente în regimul copilului,* știind că :

- diareea de la naștere asociată cu pneumopatii repetate sugerează mucoviscidoza ;
- diareea severă apărută la introducerea alimentației naturale pledează pentru un deficit congenital de lactază ;
- diareea manifestată după mai multe luni de la alimentația cu făinoase, sau aspectul grăsos al scaunelor reprezintă semne „de apel" pentru diagnosticul de celiachie ;
- diareea apărută la scurt timp după introducerea cerealelor și fructelor pledează mai puțin pentru celiachie și mai mult pentru deficitul de sucrază-izomaltază ;
- persistența diareei după un episod acut este posibilă prin deficit secundar de dizaharidaze ;

— *stabilirea relației dintre simptomele digestive și rata de creștere staturo-ponderală ;*

— *cercetarea unor semne indirecte ale durerilor abdominale* care la sugarul și copilul mic se exprimă prin *stare de agitație (plîns) urmată de emisiunea de scaun, refuzul alimentației, poziții preferate, modificarea comportamentului, stări de paloare însoțite de transpirații.*

7.5.2. Examenul fizic al bolnavului cu diaree cronică

Observația bolnavului începe odată cu efectuarea anamnezei. Discutînd cu mama copilului, medicul trebuie să observe, fără să lase această impresie, aspectul copilului, modul său de comportare, expresia feței, cu-

Scanned with OKEN Scanner

loarea tegumentelor. Simpla constatare a unei carotenodermii, ca urmare a consumului îndelungat de supă de morcovi, exclude de la început posibilitatea unei malabsorbții.

Examenul fizic începe cu *aprecierea stării de nutriție*. Existența unei dezvoltări staturo-ponderale corespunzătoare vîrstei, în contrast cu prezența unei diarei cronice manifestată cu scaune fetide și nedigerate, alternînd cu scaune normale, la copii de vîrstă între 6 luni și 3 ani, pledează pentru colopatia funcțională (sindromul de colon iritabil). De cele mai multe ori însă, diareea cronică de cauză intestinală se asociază cu malnutriție, prin pierderea sistematică de principii nutritive (malsorbite sau rapid eliminate prin tranzit intestinal accelerat) și prin pierdere de calorii. Certificarea stării de malnutriție se face prin *determinările antropometrice* (greutate, înălțime, perimetre — cefalic, toracic, braț mediu). Gradul de severitate se apreciază prin calcularea indicelui ponderal (I.P.)[1] și a indicelui nutrițional (I.N.)[2]. La copilul mic (1—2 ani) aprecierea malnutriției se poate face prin corelarea unor indicatori antropometrici : greutatea $\leqslant 80\%$ din cea corespunzătoare vîrstei, asociată cu un perimetru cranian mai mare decît cel toracic[3] și cu un perimetru braț mediu[4] mai mic de 13 cm. (Jeliffe, 1962, Anderson, 1975) atestă starea de malnutriție.

Nu întotdeauna starea de nutriție concordă cu tipul de diaree cronică de cauză intestinală. Astfel, în deficitul de sucrază-izomaltază și în deficitul congenital izolat de lipază pancreatică nu se constată insuficiență de creștere. Dimpotrivă, prelungirea nejustificată a unei diete restrictive după o enterocolită cu intoleranță tranzitorie la un principiu nutritiv poate să determine o malnutriție iatrogenă.

În relație cu diareea cronică și starea de nutriție se notează *comportamentul copilului, relațiile sociale, starea psihică. În celiachie se consideră caracteristică tulburarea de comportament, copilul fiind retras, indispus, negativist, capricios.*

Existența unor semne clinice asociate poate contribui la orientarea etiopatogeniei diareei cronice. Printre acestea se înscriu :

a) semnele indirecte de *tulburare a digestiei și absorbției* intestinale ca : abdomen destins produs prin hipomotilitate și/sau dismicrobism intestinal, prezența garguimentelor determinate de procese de fermentație, eritemul fesier determinat de scaunele acide ;

b) semnele de *carență : proteică* (edeme), de *fier* (paloare), *polivitaminică* (leziuni cutanate, echimoze, hiperkeratoză, distrofia firului de păr, hipotonie musculară, de *calciu* (tetanie) ;

c) semnele de *suferință cronică* ca emfizemul toracic (mucoviscidoză), degetele hipocratice (hipoxie), neuropatia periferică (deficit vitaminic din grupul B).

---

[1] I.P. reprezintă raportul dintre greutatea sugarului examinat și greutatea corespunzătoare vîrstei.

[2] I.N. se calculează raportînd greutatea sugarului la greutatea corespunzătoare înălțimii pe care o are în momentul examinării.

[3] Pînă la vîrsta de 1 an perimetrul cranian este mai mare decît cel toracic. Cele două perimetre sînt aproximativ egale la vîrsta de 1 an, după care cel toracic devine mai mare decît cel cranian.

[4] Perimetrul braț mediu reflectă gradul de dezvoltare a țesutului muscular și grăsos. Între 1 și 3 ani are o valoare medie între 15,6—16,3 cm. (Jeliffe, 1962).

Scanned with OKEN Scanner

Uneori *asocierea unor simptome deosebite sau extradigestive* sugerează anumite entități clinice (Sleisenger, 1977). Astfel, diareea cronică asociată cu :

a) o boală pulmonară cronică, pledează pentru mucoviscidoză ;

b) malnutriția cu abdomen mărit de volum sugerează celiachia ;

c) susceptibilitate clinică la infecții ridică problema unui deficit imunologic ;

d) vărsături și stagnare ponderală, apărute în primele săptămîni de viață la sugarul alimentat artificial sugerează intoleranța la proteinele laptelui de vacă ;

e) tulburări neurologice și retiniene, steatoree și hipolipemie se încadrează în abetalipoproteinemie ;

f) artrită, hiperpigmentare cutanată și adenopatii periferice, pledează pentru maladia Whipple ;

g) semne de ulcer gastric, sugerează sindromul Zollinger-Ellison.

Observarea aspectului macroscopic al scaunului se face obligatoriu în etapa examenului fizic al bolnavului. Unele particularități sînt sugestive pentru diagnosticul etiologic *(vezi capitolul 3)*.

7.5.3. **Investigații paraclinice și de laborator în diareea cronică**

În afara cîtorva împrejurări în care diagnosticul etiologic este puternic sugerat de datele anamnestice și clinice, situație în care investigațiile țintite pot confirma entitatea suspectată (de exemplu testul sudorii în mucoviscidoză, testul cu D-xyloză și biopsia intestinală în celiachie), determinările de laborator la un copil cu diaree cronică se efectuează, în general, în mai multe etape, păstrîndu-se succesiunea de la testele simple la cele complexe. Din practică se știe că fiecare probă biologică are „partea sa de adevăr" și că nici una nu are valoare absolută pentru diagnostic. De aceea se recurge în mod *obișnuit* la folosirea unor baterii de teste, astfel selecționate, încît să fie în concordanță cu problemele ridicate de fiecare caz în parte. În general, investigațiile de laborator efectuate pentru precizarea etiologiei diareei cronice se suprapun cu cele care testează existența sindromului de malabsorbție. Unele probe cu sensibilitate mare pentru diagnostic (într-un context clinic anumit) nu sînt decît la îndemîna unor unități specializate (dozări de enzime, testul de determinare a H_2 expirat) sau sînt dificil de efectuat (dozarea grăsimilor în scaun). De aceea se recurge, din necesitate, la efectuarea unor probe indirecte, mai puțin precise, dar care dau prin însumarea rezultatelor, o orientare valabilă pentru diagnostic. Nu întotdeauna este necesară investigarea „de fond" a bolii diareice cronice. În unele forme, (colopatia funcțională) probele de laborator se pot reduce la examenele coprologice.

7.5.3.1. *Determinările biochimice*

Se impun în situațiile în care examenul clinic poartă semnătura malabsorbției intestinale. Evaluarea răsunetului pe care o eventuală perturbare a digestiei și absorbției intestinale o are asupra homeostaziei

constantelor fiziologice se face înaintea practicării testelor cu caracter funcțional și histologic. În cadrul rezultatelor pe care le pot da determinările biochimice, cele mai sugestive pentru *sindromul de malabsorbție* sînt : *a) proteinele serice* scăzute sub 5 g%, pînă la vîrsta de 6 ani și sub 6 g% peste această vîrstă ; *b) albuminemia* sub 3 g% pînă la vîrsta de 5 ani și sub 3,5 g% la copilul mai mare ; *c) hemoglobina* sub 10 g% între 1—3 ani ; *d) sideremia* sub 50 γ% la sugar și copilul mic ; *e) carotenemia* sub 10 μg% pînă la 5 luni, sub 30 μg% pînă la 1 an, sub 20 μg% peste vîrsta de un an, valori considerate semnificative pentru malabsorbție (Lloyd, 1979). Colorarea în galben a tegumentelor după ingestia îndelungată de supă de morcovi, traduce o bună absorbție a carotenului excluzînd posibilitatea malabsorbției și făcînd inutile investigațiile în această direcție ; *f) folicemia,* determinată prin metoda imunologică sau microbiologică, este semnificativă pentru malabsorbție la valori sub 3,5 ng/ml ; *g) reducerea factorilor de coagulare vitamino K dependenți* (II, V, IX, X) poate exprima în absența unei insuficiențe hepatice, o perturbare a absorbției intestinale ; în prezența steatoreei activitatea protrombinică scade pînă la 40—60% ; *h) hipocalcemia,* asociată cu osteoporoză, pledează pentru un sindrom de malabsorbție în contextul diareei cronice ; *i) hipocolesterolemia* și *hipolipidemia* cu valori sub 100 mg și respectiv sub 400 mg se notează în stadiile avansate ale malabsorbției intestinale.

7.5.3.2. *Examenul scaunului*

Investigațiile cu profil digestiv încep cu examenul scaunului. Se recomandă ca acest lucru să se facă riguros, sub regim alimentar normal pentru a se putea desprinde caracterele patologice ale digestiei și absorbției. Excepție fac cazurile care necesită un repaus digestiv imediat sau impun un regim de excludere.

Pornind de la rezultatele furnizate de examenul macroscopic și microscopic al scaunului se recomandă un plan individualizat de investigații cu profil etiologic care poate duce direct la conturarea unei entități, evitînd efectuarea inutilă și costisitoare a unor teste paraclinice și de laborator *(fig. 30).*

Unele teste pot fi efectuate numai după normalizarea scaunului, ca în cazul testului de toleranță la dizaharide, pentru a se putea urmări efectul încărcării cu glucide asupra tranzitului intestinal. Alteori, determinarea este legată de un aspect dietetic, ca în cazul testului la D-xyloză care poate da rezultate eronate, în celiachie, dacă se efectuează după 4—5 zile de la suprimarea glutenului (Anderson C., 1975).

7.5.3.2.1. Examenul macroscopic al scaunului se referă la precizarea numărului, volumului, aspectului, formei, culorii, mirosului scaunelor emise în 24 ore.

Scaunele abundente (chiar și unul singur pe zi), păstoase, albicioase, aderente de scutec sau de pereții oliței, fetide, pledează pentru malabsorbție cu steatoree și sugerează în linii mari celiachia. Aspectul uleios, nedigerat este caracteristic insuficienței enzimatice de natură pancreatică. Scaunele apoase, spumoase, acide, emise în jet, provocînd eritem fesier

Scanned with OKEN Scanner

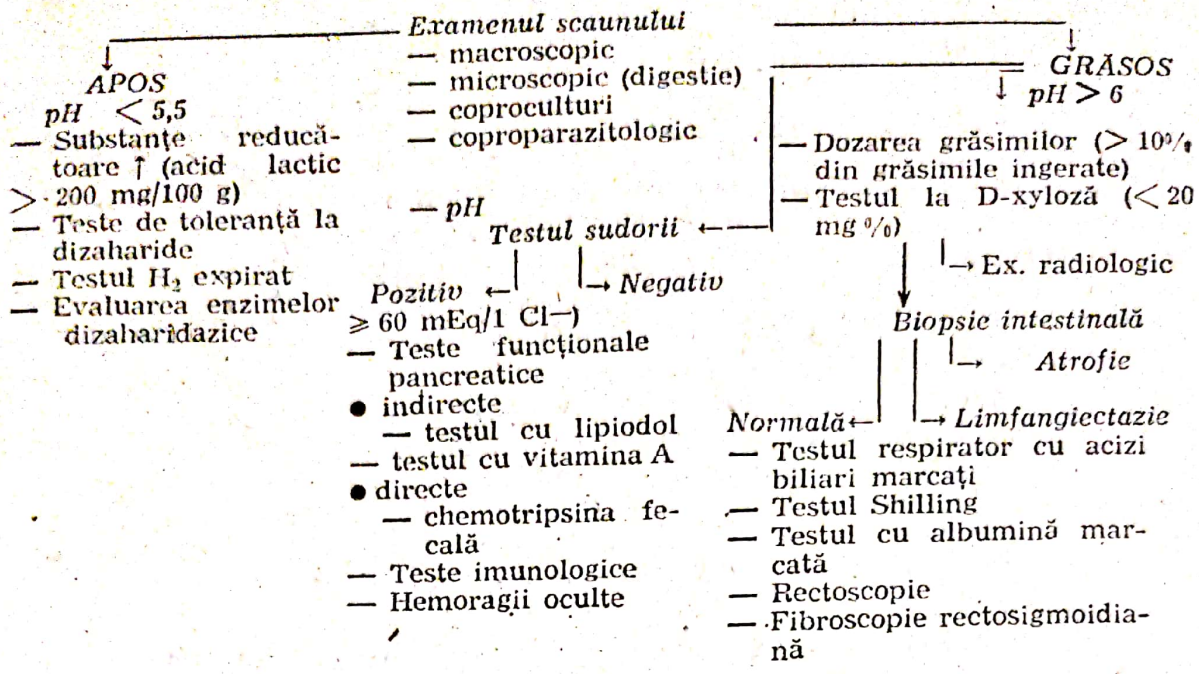


Fig. 30 — Schema investigațiilor în bolile diareice cronice.

se întîlnesc în intoleranța la dizaharide (cel mai frecvent secundară enterocolitei acute). Scaunul de aspect normal dimineața urmat în cursul zilei de scaune diareice nedigerate, fetide cu mucozități, în contextul unei stări de nutriție bune, pledează pentru sindromul de colon iritabil (colopatie funcțională).

7.5.3.2.2. Examenul microscopic al scaunului este o probă simplă, ușor de efectuat în ambulator. O cantitate mică de scaun diluată cu apă și colorată cu albastru de metilen poate arăta unele modificări sugestive pentru etiologia diareei. În enterocolita bacteriană se constată prezența leucocitelor polimorfonucleare. În bolile cronice inflamatorii predomină limfocitele (J. J. Gonvers, 1985). Prezența eozinofilelor sugerează intoleranța la proteinele laptelui de vacă (Silverman, 1983).

Proba de digestie se face sub regim alimentar complet timp de 3 zile, care să cuprindă o cantitate suficientă de grăsimi (25—50 g în 24 h în raport cu vîrsta).

Constatarea globulelor de grăsime colorate în roșu cu Sudan în cantitate mare, pledează mai mult pentru originea pancreatică a steatoreei decît pentru celiachie. În celiachie se evidențiază acizi grași sub formă de cristale refractare la lumina polarizată. Aceste cristale nu se colorează cu roșu Sudan. De asemenea, prezența de numeroase fibre musculare indică o malabsorbție prin perturbarea funcției pancreatice (Moore și col., 1971). Prezența granulelor de amidon au o semnificație scăzută pentru sindromul de malabsorbție (Anderson C., 1975).

Examenul coproparazitologic. Se efectuează, de regulă, în diareea cronică la copil. Cel mai frecvent incriminată etiologic este giardia lamblia care în infestațiile puternice poate determina diaree cronică de tip intermitent sau continuu, pînă la forma cu malabsorbție de tip celiac. În scaun pot fi puse în evidență chisturile de giardia, examenul coproparazitologic avînd o sensibilitate numai de 50—60% pentru acest parazit.

Deși evidențierea germenilor patogeni este rareori întîlnită, diareele cronice fiind mai degrabă *consecința* enterocolitei infecțioase, coproculturile sînt obligatorii. Germenii care pot da diarei cronice prin mecanism enteroinvaziv sînt *Shigella, Salmonella, Yersinia enterocolitica, Campylobacter jejuni.*

7.5.3.2.3. pH-ul scaunului. Deși reprezintă o analiză extrem de simplă din păcate adesea neglijată, determinarea pH-ului scaunului este foarte importantă pentru diferențierea (alături de alte semne ale scaunului) a celor două tipuri mari de diaree cronică : diareea prin malabsorbție selectivă de dizaharide în care scaunele sînt apoase și pH-ul acid (sub 5,5) și diareea cu steatoree prin malabsorbție generalizată cu scaune alcaline, pH > 6, determinate de numeroase cauze, cel mai frecvent întîlnite fiind insuficiența pancreatică din fibroza chistică de pancreas și enteropatia cu intoleranță la gluten.

7.5.3.3. *Investigații în diareea apoasă, cu pH acid*

Determinările de laborator se axează pe decelarea malabsorbției selective a dizaharidelor (în special a lactozei), prin :

a) punerea în evidență a produșilor de degradare incompletă a dizaharidelor în scaun (determinarea substanțelor reducătoare) ;

b) demonstrarea absorbției reduse la testul de încărcare cu dizaharidul incriminat ;

c) măsurarea indirectă a cantității de glucid nehidrolizat (testul de determinare a hidrogenului expirat) ;

d) determinarea cantitativă a enzimelor dizaharidazice.

7.5.3.3.1. Determinarea substanțelor reducătoare în scaun. Se poate efectua în cazul existenței diareii osmotice produsă prin trecerea dizaharidelor nehidrolizate, în marginea în perie (deficit dizaharidazic), în colon unde sînt parțial fermentate sub acțiunea florei saprofite. Se formează în felul acesta acizi volatili cu lanț scurt în cantități suficiente pentru a determina un pH-acid sub 5,5 în colon. Aceste substanțe pot fi detectate în scaun. Astfel o cantitate de acid lactic mai mare de 200 mg/100 g de scaun atestă procesul de fermentare colonică a dizaharidelor nehidrolizate.

Prezența lactozei și maltozei în scaun poate fi determinată prin metoda Clinitest. Ea se face la patul bolnavului sau în laborator.

Procedeu : Regimul alimentar trebuie să conțină glucidul incriminat. O cantitate mică de scaun apos este colectată imediat după emisie (sau este conservată prin înghețare pentru determinare ulterioară), într-o eprubetă. Se diluează cu o cantitate de apă de două ori volumul scaunului. Din acest amestec se iau 15 picături care se pun împreună cu o tabletă Clinitest într-o altă eprubetă. Reacția de culoare obținută se compară cu eșantioanele standard (cele folosite pentru testul urinar) exprimate în procente. *Rezultate :* a) 0,25% sau mai puțin=test negativ ; b) 0,25%—0,50%=suspect ; c) 0,50% sau mai mult=anormal (Silverman, 1983). Rezultatele pot fi eronate dacă Clinitestul nu se face imediat după emiterea scaunului (glucidul diminuă sub acțiunea fermentativă a bacteriilor din scaun). Pentru determinarea sucrozei (substanță nereducătoare) este necesară tratarea prealabilă a scaunului cu acid clorhidric 1N, în loc de apă, urmată de o scurtă fierbere. *Interpretare.* Rezultatul pozitiv (anormal) are valoare prezumtivă pentru intoleranța la glucide necesitînd confirmarea prin teste de laborator mai precise.

Scanned with OKEN Scanner

7.5.3.3.2. Teste de absorbție a dizaharidelor. Denumite și teste de toleranță la dizaharide, ele urmăresc creșterea glicemiei *à jeun*, după administrarea de lactoză, sau sucroză, sau maltoză. În mod obișnuit din hidroliza dizaharidelor rezultă monozaharide : din lactoză, o moleculă de glucoză și una de galactoză, din sucroză, o moleculă de glucoză și una de fructoză și din maltoză, două molecule de glucoză.

Determinarea glicemiei la 15′, 30′, 60′, 90′ și 120′ arată indirect gradul de hidroliză a dizaharidului testat.

Procedeu pentru testul de toleranță la lactoză : După un post de 8 ore se recoltează glicemia și se dă pacientului care are scaune normale, o cantitate de lactoză de 2 g/kg, în soluție 10% (pentru zaharoză 2 g/kg, pentru maltoză 1 g/kg). Se determină curba glicemiei. Se urmărește aspectul scaunelor în următoarele ore. *Interpretare :* La persoanele normale creșterea glicemiei după ingestia de lactoză se face cu peste 30 mg% față de nivelul *à jeun* (în cazul testului la maltoză glicemia crește cu peste 70 mg% față de valoarea inițială). La pacienții cu intoleranță la lactoză creșterea glucozei serice este mai mică de 28 mg% (curbă plată), constatată la două determinări. Dacă în acest caz se practică un test de toleranță la glucoză (1 g/kg) și galactoză (1 g/kg), respectiv la constituenții lactozei, se constată o creștere a glicemiei cu peste 30 mg %. Aceasta dovedește că absorbția activă a monozaharidelor este normală și că este perturbată numai hidroliza lactozei (prin deficit de lactoză din marginea în perie).

Rezultate false ale testului de toleranță la lactoză pot fi determinate de absența postului înainte de probă, de producerea vărsăturilor și de existența diareei.

Chiar în condiții corespunzătoare de efectuare, sensibilitatea testului este numai de aproximativ 70%. În 30% din cazuri rezultatele pot fi eronate (fals pozitive-curbă plată) prin factori ca : a) evacuarea întîrziată a conținutului stomacului (acest factor se poate elimina prin instilarea soluției de lactoză cu sonda, direct în duoden) ; b) utilizare rapidă periferică a glucozei (fapt ce poate fi scos din discuție prin determinarea glicemiei în sîngele capilar, unde vîrful de amplitudine este mai mare decît în sîngele venos).

Testul pozitiv este întărit de apariția scaunelor apoase, spumoase, acide la 4—6 ore de la administrarea lactozei, traducînd incompetența funcțională enzimatică a mucoasei intestinale față de dizaharidul respectiv.

În cazul existenței unei curbe plate cu menținerea scaunelor normale se acreditează mai mult aspectul funcțional, aparent normal al intestinului, deficitul dizaharidazic existent în unele porțiuni ale mucoasei intestinale fiind compensat de activitatea dizaharidazică din zone mai puțin modificate enzimatic.

7.5.3.3.3. Testul măsurării hidrogenului expirat în malabsorbția dizaharidelor (Hydrogen breath test). Considerat ca simplu și eficient, acest test se bazează pe constatarea că produșii terminali ai multor funcții metabolice digestive sînt CO_2 și într-o oarecare măsură H_2, care sub formă de gaze sînt transportate în circulația sanguină și eliminate din corp prin plămîn. În organismul uman bacteriile enterale sînt singura sursă de hidrogen molecular (H_2), prin fermentația zahărului de către unele specii, printre care enterobacteriaceele facultativ anaerobe și mai multe sușe strict aerobe *(Bacteroides și Clostridium).* În cazul Enterobacteriaceelor *(E coli, Proteus,* unele specii de *Salmonella, Aerobacter)* formarea de H_2 depinde de prezența în bacterii a enzimei formic dehidrogenylaza care generează CO_2 și H_2 prin descompunerea acidului formic (produs de fermentație). În cazul anaerobilor sporulați (genul *Clostridium),* care degradează glucidele prin fermentația acidului butiric, H_2 este format ca produs de clivaj al acidului piruvic (Schmitz J. și col., 1983).

La indivizii normali substratele fermentescibile (zaharurile) nu ajung la flora colonică, astfel că H_2 nu se formează. În cazul alterării hidrolizei dizaharidelor (deficit dizaharidazic) se produce o fermentație bacteriană a glucidelor cu producere de H_2 care determină distensie și disconfort intestinal. O fracțiune din H_2 difuzează prin peretele intestinal, ajunge în circulația sanguină și apoi în aerul expirat, putînd să fie detectat prin cromatografie gazoasă. Determinarea H_2 în aerul expirat, ca metodă simplă, rapidă și neinvazivă de determinare indirectă a malabsorbției dizaharidelor (lactoză, sucroză) se folosește de peste un deceniu. În unele părți este metoda cea mai folosită.

Procedeu. După un post de 8 ore se administrează lactoza (sau sucroza) 2 g/kg pe cale orală. Cu ajutorul unei sonde intranazale, care ajunge pînă în faringele posterior, sub baza limbii se aspiră la sfîrșitul fiecărei respirații cîte 3—5 ml de aer, prin intermediul unei seringi, atașată la sondă, pînă se totalizează aproximativ 30 ml aer. După alt procedeu se recoltează eșantioane de aer expirat la interval de 30′ timp de 4 ore. *Rezultate și interpretare.* În mod normal se expiră mai puțin de 20 ppm H_2 (părți per milion). În malabsorbția dizaharidelor se expiră mai mult de 80 ppm. Se pot obține rezultate fals-pozitive în sindromul de contaminare a intestinului subțire, în cazurile de boală Crohn, în staza intestinală. Rezultate fals-negative se pot produce în cazul evacuării întîrziate a stomacului, în cazul unui tranzit intestinal accelerat, în absența bacteriilor colonice producătoare de H_2 (2—20% din populația normală), sau după sterilizare colonică prin antibioterapie (Silverman, 1983),

Pe studii comparative s-a constatat că testul a fost pozitiv 100% la indivizii cu deficit lactazic determinat prin examen histoenzimologic.

Testul H_2 expirat se folosește în determinarea deficitului lactazic, congenital și dobîndit postenteritic, pentru evaluarea rolului pe care îl joacă lactoza în determinarea durerilor abdominale cu caracter recurent, în diagnosticul deficitului tardiv de lactază la adult.

7.5.3.3.4. Determinarea enzimelor dizaharidazice în mucoasa intestinală. Evaluarea cantitativă a enzimelor dizaharidazice este indicată în cazurile care urmează a fi supuse unei diete restrictive severe și de lungă durată, fără lactoză și/sau fără sucroză. În afara formelor de intoleranță congenitală la dizaharide (extrem de rar întîlnite) și a formelor dobîndite în urma enterocolitelor, deficitul dizaharidazic se mai poate întîlni în colita ulcerativă, celiachie, fibroza chistică și malnutriția proteică. O recomandare de regim fără lactoză și/sau sucroză este fundamentată de determinarea în prealabil a dizaharidazelor din marginea în perie

Procedeu: Dozarea enzimelor se face într-un fragment de mucoasă intestinală obținut prin biopsie intestinală. Fragmentul este rapid înghețat. Determinarea enzimelor se face prin metoda Dahlquist, rezultatele exprimîndu-se în unități pe gramul de substrat umed, sau pe gramul de proteină din mucoasa intestinală. După ultima modalitate, o unitate de activitate dizaharidazică este egală cu 1 micromol de substrat hidrolizat dintr-un g de proteină. *Rezultate:* După Silverman (1983) principalele enzime au următoarele valori: lactaza = 18,5—93,5; sucraza = 28,0—148,0; maltaza = 119,0—461,0. În formele dobîndite pot coexista deficitul de lactază și sucrază. Cel mai frecvent întîlnit este deficitul de lactază, enzima fiind situată în stratul superficial al marginei în perie. Deficitul secundar sau dobîndit, cu caracter tranzitoriu este observat în numeroase boli care agresionează mucoasa intestinului subțire *(vezi capitolul 12).*

Scanned with OKEN Scanner

7.5.3.4. *Investigații în diareea grăsoasă cu pH alcalin*

Diareea cu scaune abundente, albicioase, lucioase, aderente la scutec, alcaline (pH > 6) poate fi manifestarea digestivă a numeroase entități exprimînd o suferință pancreatică sau intestinală și mai rar (la copil) o obstrucție biliară (în care icterul orientează diagnosticul și investigațiile corespunzătoare). Suferința pancreasului exocrin, manifestată prin achilie enzimatică este cel mai frecvent întîlnită în fibroza chistică. De aceea, efectuarea *testului sudorii* prin stimularea cu pilocarpină se înscrie printre primele investigații efectuate copiilor cu diaree cronică asociată cu sindrom de malabsorbție și malnutriție. Normalitatea acestui test, sau existența unor valori la limită impun efectuarea în continuare a probelor biologice pentru precizarea etiologiei diareei cronice.

7.5.3.4.1. Determinarea grăsimilor în scaun. Conținutul de grăsimi în materiile fecale este puțin influențat de aportul variat de grăsimi alimentare la copilul sănătos. O mare parte din lipidele eliminate în scaun este de origine endogenă prin descuamarea epiteliului intestinal. În mod normal se elimină zilnic o cantitate de 1—3 g grăsimi în scaunele sugarului și copilului sub vîrsta de 2 ani (Schmerling D. H., 1969) și de 4, 5 g la copilul peste 2 ani, cu condiția ca regimul alimentar să asigure prin lapte 35% din aportul caloric pe 24 h. Creșterea acestor eliminări este consecința alterării fazei de digestie, a procesului de absorbție a grăsimilor și atestă *steatoreea*.

Determinarea lipidelor în scaun se poate face calitativ, în cadrul probei de digestie a materiilor fecale și/sau cantitativ prin dozarea grăsimilor fecale.

a) *Determinarea calitativă* se face prin punerea în evidență a globulelor de grăsime nedigerată (grăsimi neutre) cu ajutorul reactivului Sudan III și IV. Exprimarea rezultatelor se face prin semnul (+) ; ± pentru 1—2 globule de grăsime în cîmpul microscopic ; + pentru 2—3 picături de culoare roșie pe cîmpul microscopic ; ++ pentru 4—5 bule și cîteva depozite roșietice ; +++ pentru numeroase globule colorate în roșu și grămezi roșii ; ++++ pentru depozite enorme de culoare roșie, pe tot cîmpul microscopic. Se consideră ca rezultat normal coloratia de la ± pînă la +, la rece, și de la ± pînă la ++, după încălzire. Steatoreea este confirmată în cazul notației +++ la rece și ++++ după încălzire. În insuficiența pancreatică 20—30% din lipidele fecale sînt grăsimi neutre. În celiachie predomină acizii grași și săpunurile. Spre deosebire de grăsimile neutre, acizii grași nu se colorează cu Sudan, dar se pot pune în evidență sub formă de cristale refractare la lumina polarizată.

Determinarea calitativă a grăsimilor în scaun are o valoare orientativă. Testul pozitiv face necesară evaluarea cantitativă a grăsimilor.

b) *Dozarea lipidelor în scaun* apreciază în modul cel mai obiectiv procesul de digestie și absorbție intestinală, dar efectuarea sa este dificilă, laborioasă ceea ce face ca în multe laboratoare să fie înlocuită cu diverse teste indirecte cu valoare de *screening* (de exemplu testul cu lipiodol), mai puțin semnificative pentru diagnosticul steatoreei.

Procedeu : Proba de dozare cantitativă a grăsimilor în scaun se face prin colectarea integrală a scaunelor din 72 ore, după ce pacientul a primit un regim alimentar complet, cuprinzînd 25—30 g grăsimi/zi pînă la vîrsta de 1 an, 35 g/zi pînă la 3 ani și 40 g/zi peste 3 ani (Ferrier, 1975) și un aport caloric normal. Acest regim se continuă și în timpul probei. Scaunele sînt colectate în saci de poli-

Scanned with OKEN Scanner

ester. Pentru evaluarea corectă a numărului și aspectului scaunelor se practică testul cu carmin, la începutul și sfîrșitul perioadei analizate (72 h). Se determină cantitatea de grăsimi neutre, acizi graşi și săpunuri în eșantioane de materii fecale. Cifrele găsite se raportează la cantitatea totală a scaunului. Eliminarea peste 4,5 g grăsimi în 24 h, sau peste 15% din grăsimile ingerate la sugarul pînă la vîrsta de 6 luni și peste 10% după această vîrstă atestă steatoreea (Ferrier, 1975, Anderson, 1975, Sleisenger, 1977, Silverman, 1983).

Raportul dintre grăsimile neutre și grăsimile totale (coeficientul de hidroliză a lipidelor fecale) este în mod normal sub 30%. Grăsimile hidrolizate se găsesc mai ales sub formă de acizi graşi cînd pH-ul scaunului este acid și sub formă de săpunuri dacă pH-ul este alcalin.

În cazurile cu rezultate la limita normalului se poate practica determinarea *coeficientului de absorbție a grăsimilor* (bilanțul lipidic), după formula :

$$CA = \frac{\text{g de grăsimi ingerate} - \text{g de grăsimi excretate}}{\text{g de grăsimi ingerate}} \times 100$$

Valorile normale sînt de 80—85% la nou-născuți, de 85—95% între 10 luni — 3 ani și de 95% la copii mai mari de 3 ani (Silverman, 1983). Efectuarea testului presupune o măsurare riguroasă a cantității de grăsime ingerată și excretată.

Cele mai mari eliminări de grăsimi fecale se întîlnesc în insuficiențele pancreatice.

Indicația dozării lipidelor în scaun este rezervată cazurilor în care există o insuficiență de creștere la copii cu aport alimentar normal și în boli asociate cu malabsorbția.

De regulă, concomitent cu grăsimile se dozează și azotul fecal, ceea ce permite discriminarea diferitelor cauze de malabsorbție.

7.5.3.4.2. Testul la D-xyloză. Fiind o pentoză care se absoarbe pasiv, prin difuziune (fără să necesite o prelucrare prealabilă în lumenul intestinal) xyloza este folosită în studiul absorbției intestinale. Cantitatea de xyloză absorbită este dependentă de existența unei mucoase intestinale intacte și de absența diareei. După absorbție, xyloza intră în circulația sistemică, pe calea venei porte ajunge la ficat și se elimină prin urină.

Eliminarea urinară a xylozei este proporțională cu absorbția sa pasivă în duoden și jejun. Se consideră că la administrarea unei doze de 0,5 g/kg în soluție 10% *à jeun*, absorbția intestinală este aproximativ 65%, iar excreția urinară este mai mare de 15—20% din cantitatea administrată.

Cele mai mici valori au fost obținute în celiachie. Testul poate fi alterat în toate cazurile cu lezarea mucoasei jejunale, indiferent de etiologie (celiachie, parazitoze, diarei cronice nespecifice) și poate fi normal în insuficiența pancreatică.

Se consideră ca mai corespunzătoare stării funcționale de absorbție intestinală, determinarea xylozemiei la o oră.

Procedeu : Se administrează *à jeun* D-xyloza pe cale bucală în cantitate de 0,5 g/kg sau 5 g la copiii cu greutate sub 30 kg (Rolles, 1973). După o oră se determină xylozemia. *Rezultate și interpretare :* Obținerea unor valori mai mici de 20—25 mg/100 ml în ser, confirmate prin repetarea testului, pledează pentru un sindrom de malabsorbție. Întrucît absorbția xylozei nu este dependentă de sărurile biliare, de secrețiile exocrine pancreatice, de prezența enzimelor dizaharidazice xylozemia la o oră este normală în toate sindroamele de malabsorbție în afara celui prin boli ale mucoasei intestinale (Silverman, 1983).

Scanned with OKEN Scanner

Cel mai frecvent testul pozitiv pledează pentru celiachie, într-un context clinic corespunzător și indică efectuarea biopsiei intestinale.

Corelarea rezultatelor biologice (xylozuria, xylozemia) cu modificările histopatologice ale mucoasei intestinale nu au arătat întotdeauna o concordanță (Lamabadusurya, 1974). Valoarea interpretării xylozemiei și xylozuriei poate fi limitată de factori de eroare ca : *a)* ritmuri variabile de evacuare a stomacului ; *b)* metabolizarea xylozei de către flora microbiană în stările cu dismicrobism intestinal ; *c)* normalizarea testului prin dietă glutenoprivă de cîteva zile în cazul celiachiei ; *d)* modificarea ratei de eliminare în funcție de fluxul renal (Marina Fiol, 1977). După Nelson (1985) xylozemia dă valori eronate în 30% din cazuri.

S-a descris o oarecare utilitate a testului la D-xyloză pentru aprecierea malabsorbției în sindromul de intestin contaminat, în giardiază și în gastroenterite virale.

Metoda rămîne cert valoroasă pentru diagnosticul formelor noi de celiachie (cînd se suspectează boala și după testul de încărcare cu gluten cînd se produce recăderea leziunilor intestinale) și în malabsorbție.

7.5.3.4.3. Determinarea activității fermenților pancreatici. Investigarea funcției exocrine a pancreasului ocupă un rol important în studiul etiopatogenic al diareelor cronice, procesele esențiale de digestie a principiilor nutritive majore fiind dependente de existența enzimelor pancreatice (lipaza, tripsina, chimotripsina, amilaza).

Determinarea enzimelor în sucul duodenal. Constituie o metodă directă de explorare, dar dificil de efectuat la copil prin lipsă de cooperare. De aceea în practică se recurge în mod obișnuit la folosirea metodelor indirecte de *screening* pentru depistarea insuficienței pancreatice, ca testul cu lipiodol pentru deficitul de lipază pancreatică, determinarea chimotripsinei și tripsinei fecale.

Procedeu. Recoltarea sucului duodenal se face *à jeun*. La copiii mici sînt suficiente 4 ore de post. Sedarea copiilor se face prin injectarea de diazepam, 0,1—0,2 mg/kg cu o oră înainte de efectuarea probei. Se potențează efectul sedativ prin anestezie locală a faringelui posterior cu cocaină. Se folosește o sondă de cauciuc cu diametrul de 3—5 mm, cu o olivă metalică la extremitatea care se introduce în stomac și apoi în duoden. Întrucît sucul gastric distruge enzimele pancreatice se aspiră conținutul stomacului, de preferință prin folosirea unei sonde cu dublu lumen care asigură concomitent cu recoltarea sucului duodenal, aspirația continuă a secreției gastrice. După recoltarea a 10—20 ml suc duodenal se stimulează secreția pancreatică prin administrarea de pancreozimincolecistokinină 2 u.i./kg, i.v. și se recoltează apoi de 3 ori cîte 3 probe pe o durată de 10 minute fiecare. În continuare se administrează secretină, 2 u.i./kg i.v. și se recoltează 2 probe pe o durată de 10 minute fiecare. În toate eșantioanele se determină volumul, concentrația de bicarbonat, pH-ul, lipaza, tripsina, chimotripsina și amilaza.

Rezultate și interpretări. Funcția pancreatică exocrină normală la copil se caracterizează printr-o concentrație de bicarbonat de aproximativ 15 mEq/l, pH-ul este alcalin. Enzimele pancreatice sînt stimulate de pancreozimin-colecistokinină mai evident după vîrsta de 2 ani (lipaza ajungînd de la 600 u.i./ml de fluid în determinarea de bază la 1 420—1 460 u.i./ml, amilaza crește de la 240 u/ml la 300 u/ml, chimotripsina de la 12 u/ml la 25 u/ml, tripsina de la 200 u/ml la 400 u/ml. Valorile scad semnificativ după administrarea secretinei (Lebenthal E., 1980).

Scanned with OKEN Scanner

Indicațiile dozării enzimelor pancreatice sînt : *a)* situațiile în care tabloul clinic (diaree cronică, steatoree, creștere deficitară, edeme, anemie) pledează pentru fibroza chistică, dar testul sudorii este neconcludent ; *b)* cazurile în care se suspectează o insuficiență pancreatică în afara mucoviscidozei, ca în deficitul de enterokinază, sindromul Schwachmann (diaree cronică, neutropenie, anomalii osoase), pancreatită cronică.

În fibroza chistică de pancreas se întîlnește o scădere importantă a volumului bicarbonatului și o reducere pînă la 80—90% a fermenților pancreatici (achilie pancreatică). În insuficiența pancreatică de altă etiologie volumul și concentrația de bicarbonat sînt normale sau ușor scăzute, dar enzimele pancreatice sînt în mare măsură diminuate. Se consideră că steatoreea și creatoreea apar cînd 80—90% din glande sînt ineficiente.

Concentrația enzimelor pancreatice mai poate fi scăzută în bolile hepatobiliare, malnutriție și hipoproteinemie (Silverman E., 1983). De aceea, interpretarea compoziției sucului duodenal trebuie făcută ținînd seama de contextul clinic.

7.5.3.4.4. Determinarea chimotripsinei fecale. Reprezintă o metodă indirectă și valoroasă pentru cercetarea insuficienței pancreatice, cu atît mai mult cu cît determinarea enzimelor în sucul pancreatic este o metodă dificilă, uneori imposibil de realizat la sugar și copilul mic. Testul se poate efectua concomitent cu dozarea lipidelor în materiile fecale, colectate timp de 72 h.

Procedeu : Colectarea materiilor fecale se face în condiția unui regim alimentar normal, în afara unui tratament oral cu antibiotice, cel puțin cu 5 zile înaintea efectuării probei. Materiile fecale sînt imediat înghețate. Activitatea enzimatică este măsurată tritrimetric sau prin spectrofotometrie cu ultraviolete. Rezultatele se exprimă în mg de chimotripsină/kg și 72 ore. *Rezultate și interpretări :* Valorile normale sînt de 6,6±3,9 mg/kg (Silverman, 1983)

În steatoreea nepancreatică valorile sînt normale, spre deosebire de steatoreea din fibroza chistică în care rezultatele sînt foarte scăzute (0,42±0,37 mg/kg). Rezultatele pot fi influențate și de motilitatea intestinală, de flora bacteriană, de cantitatea de bilă. Cu toate acestea determinarea chimotripsinei fecale este considerată valoroasă pentru diferențierea pe care o face între steatoreea pancreatică și nepancreatică. Rezultatele sînt mai fidele decît în cazul determinării tripsinei fecale, metodă calitativă, bazată pe digerarea gelatinei din filmul radiologic la contactul cu diferitele soluții din materiile fecale.

7.5.3.4.5. Proba hipervitaminemiei A provocate. Urmărește concentrația serică a vitaminei A după administrarea ei pe cale bucală. Vitamina A fiind liposolubilă se absoarbe în intestin ca și grăsimile. Se poate da ca atare, sau cu un mic prînz compus din lapte, unt, gălbenuș de ou, care mărește hipervitaminemia provocată (Anderson).

Barnes și col. citat de Polonovski recomandă o saturare prealabilă a organismului, cu 5 000 u/kg în doză unică timp de 2—3 zile, pentru a evita fixarea ei tisulară în caz de carență.

Doza în timpul probei este de 7 000 u/kg. În mod normal, în orele care urmează absorbției, valoarea vitaminemiei crește de cel puțin trei ori față de cea inițială, care la copil este de 50—231 u/100 ml (media = 130 u/100 ml sau 40 micrograme/ml). În majoritatea steatoreelor există o curbă plată. În fibroza chistică de pancreas se obține o curbă plată.

Scanned with OKEN Scanner

după administrarea formei liposolubile a vitaminei A (ester de vitamina A) și o curbă normală cu forma hidrosolubilă a vitaminei (forma alcoolică).

În sindromul celiac se obține o curbă plată cu ambele forme de vitamina A, sau cu un nivel maxim întîrziat față de normal (6—12 ore).

7.5.3.4.6. Proba cu lipiodol. Se bazează pe hidroliza uleiului de garoafe din compoziția lipiodolului, sub acțiunea lipazei pancreatice, cu punerea în libertate a iodului care intră în circulația generală și se elimină în urină. Determinarea calitativă și cantitativă a iodului urinar este posibilă după primele 4—6 ore de la ingerarea lipiodolului.

Procedeu: Se administrează 0,50 g/kg lipiodol 40% la sugar și copilul mic și 1 g/kg la copilul mare. Se recoltează urina la trei ore în prima zi, și la 8 ore în a doua zi. În medie sugarul elimină 10—25% din iodul ingerat sub forma de ulei iodat. La copiii mai mari eliminarea variază între 10—46%.

Ioduria poate fi negativă, cu valoare de test de depistare în fibroza chistică de pancreas și în deficitul congenital de beta-lipoproteine. Se mai notează o scădere a ioduriei la bolnavii care au primit tratament cu acid paraaminosalicilic, la bolnavii cu insuficiență biliară, pneumopatii acute, atrepsii.

Janet L. P. Hunter și col. au folosit în 1967 un test mixt, de determinare a ioduriei după administrarea de lipiodol și paralel de determinare cantitativă a grăsimilor din scaun. Datele obținute la 15 copii bolnavi (4 cu sindrom celiac și 11 cu fibroză chistică) au fost comparate cu rezultatele obținute la un lot martor de 37 copii. Autorii au stabilit că o iodurie pozitivă pînă la un titru de 1/8 sau mai mult, corespunde unei eliminări a grăsimilor sub 5 g/zi în materiile fecale. Ioduria pozitivă sub titrul de 1/8 a corespuns unei excreții de peste 5 g lipide pe zi, în materiile fecale (steatoree).

Testul Silverman-Shirkey. Rreprezintă o metodă simplificată, practică, semicantitativă, de dozare a ioduriei în cadrul testului cu lipiodol descrisă de autori în 1955.

Procedeu: Se suprimă medicația cu fermenți pancreatici cu două zile înainte de efectuarea probei. Se administrează pe cale bucală lipiodol sol. 40%, 0,5 ml/kg, înainte de masa de la orele 21. Se recoltează apoi urina în trei fracțiuni, între orele 21,00—6,00, 6,00—9,00, 9,00—12,00, respectiv la 9, 12 și 15 ore de la administrarea lipiodolului. În unele cazuri este necesară recoltarea urinii pînă la 24 ore de la începutul probei. Din fiecare fracțiune de urină se păstrează un eșantion de 2 ml cu care se fac diluții succesive cu apă distilată, pînă la 1/64. Se obțin astfel cîte 7 eprubete pentru fiecare eșantion. Se adaugă în fiecare eprubetă cîte 2 picături de amidon 1% și cîte 2 picături HNO_3 concentrat 75%. *Rezultate și interpretare:* În prezența iodului se produce o virare de culoare spre albastru închis (reacție pozitivă). Citirea se face în primele 5'. O coloratie albastră trecătoare care dispare după 5' se interpretează ca reacție negativă. Valoarea reacției pozitive este dată de ultima probă a seriei care se colorează în albastru. Eliminarea iodului se înscrie în timp ca o curbă ascendentă cu valori maxime între 9—15 ore de la începutul probei, după care urmează o scădere treptată de iod în urină.

În condițiile unei digestii normale, iodul este prezent cel puțin pînă la diluția 1/16 în urina recoltată între 9 și 15 ore de la administrarea lipiodolului.

Se consideră patologică o reacție negativă în toate probele sau pozitivă numai pînă la diluția 1/4. În fibroza chistică de pancreas testul nu este niciodată pozitiv în diluție mai mare de 1/4. O reacție pozitivă pînă

la diluția de 1/8 sau mai mult, exclude mucoviscidoza. Rezultatele obținute cu ajutorul acestui test au fost concordante cu valorile lipazei pancreatice, determinate direct în sucul duodenal.

7.5.3.4.7. Probe cu uleiuri și acizi grași marcați: Se bazează pe aceleași principii ca proba cu lipiodol. Au avantajul că administrînd acizi grași marcați se apreciază numai procesul de absorbție intestinală, în timp ce administrarea de grăsimi neutre marcate apreciază efectele digestiei sub acțiunea lipazei pancreatice. De asemenea există avantajul unei explorări complete : excreție fecală reală, eliminare renală, curba hiperlipemiei. Prezintă însă dezavantajul aportului de corpi radioactivi, ceea ce face ca aceste probe să fie folosite în cazuri excepționale la copil (Polonovski, 1981). Valoarea acestor metode este redusă de faptul că rezultatele obținute nu sînt totdeauna perfect corelate cu determinările chimice în materiile fecale și de faptul că trioleina marcată conține impurități. De asemenea metabolismul grăsimilor marcate cu iod se face diferit de acela al grăsimilor nemarcate, motiv pentru care rezultatele devin interpretabile (Shigekoto Kaihara, H. Wagner, 1968).

Procedeu : Doza radioactivă admisă la copil este de 1 microcurie/kg la sugar, și de 20 microcurie la vîrsta de 15 ani. Această doză se administrează sub forma trioleinei marcate, diluată în ulei de măsline. În continuare se măsoară radioactivitatea sîngelui în probe prelevate la 2, 4, 6, 8 ore de la administrare, și în urinile și materiile fecale recoltate timp de trei zile succesiv. Rezultatele sînt exprimate în procentaje de radioactivitate.

Rezultate și interpretare : În mod normal se obține o radioactivitate maximă în sînge, de 10—14%, spre ora a 5-a de la administrarea grăsimii marcate. În urină se constată o eliminare de 50—60% în prima zi, crescînd pînă la 65—90% în ziua a treia. În scaun se elimină 3—5% în decursul celor trei zile, corespunzînd unei absorbții intestinale de 95%.

Pornind de la presupunerea că cea mai mare parte a grăsimilor ingerate sînt metabolizate și eventual convertite în CO_2 care este eliminat în respirație, s-a pus la punct o altă metodă de măsurare a absorbției intestinale a grăsimilor folosind ca element radioactiv Carbonul^{14}, fixat pe tripalmitat. După administrarea orală a 5 microcurie de gliceril tripalmitat-C^{14}, împreună cu 1 g de grăsimi/kg se recoltează mostre de aer expirat din oră în oră pînă la 24 ore. CO_2 este captat prin procedee speciale și se măsoară radioactivitatea eliminată pe această cale. Activitatea specifică maximă la normali este între 3—5 ore de la începutul probei. Pacienții cu malabsorbție prezintă valori mai scăzute ale activității specifice maxime.

7.5.3.4.8. Tranzitul gastrointestinal. Examenul baritat al mucoasei gastrointestinale aduce elemente de valoare secundară pentru încadrarea etiopatogenică a bolilor diareice cronice, cu sau fără sindrom de malabsorbție. De aceea această explorare își găsește indicația mai ales în cazurile în care debaclurile diareice sînt corelate cu perturbarea segmentară a motilității intestinale, ca în boala Hirschsprung.

În unele cazuri efectuarea selectivă sau grupată a investigațiilor biologice și paraclinice enunțate nu asigură încadrarea nosologică a sindromului diareic studiat, fiind necesare determinări histologice, prin biopsie intestinală sau cercetări de înaltă specialitate, ca teste imunologice (vezi capitolul intoleranțe și alergii alimentare), testul Schilling, testul

Scanned with OKEN Scanner

cu albumină marcată, mai rar indicate și efectuate la copil, endoscopia duodeno-jejunală, angiografia mezenterică etc.

Interpretarea rezultatelor investigațiilor de laborator și paraclinice folosite în explorarea funcției intestinale din diareea cronică, cu sau fără sindrom de malabsorbție se face ținînd seama de faptul că niciun test nu are valoare absolută. De aceea se practică în general efectuarea etapizată a unor grupuri de teste, evaluarea rezultatelor făcîndu-se în ansamblu, în consens cu elementele clinice și evoluția acestora.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BERNIER J. J., BARTHE J. P. — Étude clinique et exploration fonctionnelle des malabsorptions, in Les malabsorptions, XLI Congrès français de médecine, Ed. Masson Paris, 1977, 31—50.
2. CHALLACOMBE D. N., RICHARDSON J. M., ROWE B. — Bacterial microflora in the upper gastrointestinal tract in infants with protracted diarrhoea. Arch. Dis. Child., 1974 ; 49 : 270.
3. CONLEY D. R., COYNE M. J., BONORLS G. C., CHUNG A., SCHOENFIELD L. J. — Mecanism of bile acid diarrhoea, the role of cyclic AMP in colonic secretion. Gastroenterology, 1975 ; 68 : 877.
4. FERRIER E. PIERRE — Gastro-entérologie Chap. 9, în Précis de Pédiatrie. Payot Lausanne, Paris Pedagogia Quebec 1975 ; 170—181.
5. GHEORGHESCU B., DIACONESCU M., BOICESCU L., TACORIAN S., VIIȘOREANU A. — Gastroenterologie clinică. Ed. Militară — București, 1982 ; 183—192.
6. GIUNTA A., MARALDI A., PRAMPOLINI L., SERENI L. P. — Il laboratorio nei sindromi di malassorbimento. Prospettive in pediatria 1978 ; 31 ; 297.
7. GOUTET J. M. — Orientation diagnostique devant une diarrhée chronique in Pédiatrie et génétique Tome 1 ed. par Polonovski C. Edition Marketing. 1981 : 429—440.
8. GOWERS J. J. — Diarrhées aigües et chroniques. Méd. et Hyg. 1985 ; 1 616 : 2 238—2 240.
9. HAMILTON J. R. — Malabsorption in children, în Gastrointestinal disease 13 ed., by Sleisenger M. H., Fordtran J. W. B. Saunders Cs. Philadelphia, 1973.
10. IACOB CONSTANȚA — Aplicarea testului cu lipiodol Silverman-Shirkey în studiul absorbției intestinale. Pediatra, 1969, 3.
11. LLOYD J. L., CHINGO M. — Chronic diarrhoea of childhood and misuse of elimination diets. Journal of Ped. 1979 ; 95 : 1.
12. MAIORESCU M., CONSTANȚA IACOB, PETRESCU TH. C., IORDĂCHESCU FL. — Aspecte anatomoclinice în diareea cronică la sugar și copilul mic. Raport la al XIII-lea Simposion de morfologie normală și patologică, Craiova, 1980 : 116.
13. MAIORESCU M., PRIȘCU R., IACOB CONSTANȚA, PALICARI GEORGETA și col. — Diareile cronice la sugar și copilul mic. Aspecte anatomo-clinice, evolutive și de recuperare funcțională, morfologică și nutrițională. Bul. Acad. de Științe Medicale, București, 1981.
14. MAIORESCU M., ANCA I., BUZINSCHI S., DUMBRAVĂ D. — Bolile diareice acute ale sugarului și copilului. Ed. Academiei R.S.R. 1985, 25—60.
15. McCRAE W. M., CARRÉ J. J., BRUNT P. W., MOWAT A. P., ANDERSON C. M. — Malabsorption in children, in Textbook of Paediatrics by John O. Forfar, Gavin C. Arneil. Churchill Livingstone 1978 : 415—431.
16. MENGOLI V., MASTELLA G. — Esperienze ed aggiornamenti sul malassorbimento intestinale del bambino, in Aggiornamenti di Gastroenterologia, Instituto de Angeli, Milano, 1971, 465.
17. MIU N., O. MĂRGINEANU, P. FLORESCU, MARIA STĂNESCU, ST. LAKATOS, GH. CIOBANU — Modificările histologice ale mucoasei jejunale

Scanned with OKEN Scanner

în diareea trenantă la sugarul în vîrstă de 1—4 luni. Pediatria, 1980 : 2 : 155—160.
18. NIESSEN K. H. — Diagnose der Krankheiten der Bauchspeicheldrüse aus der Sicht des Pädiaters Mschr. Kinderheilk., 1980 ; 128 : 746—749.
19. OLIVES Y. P., EAMILIARDES J., SAATI T. AL. et col. — Identification immunohistochimique à l'aide des anticorps monoclonaux des populations lymfocytaires de la muqueuse intestinale dans les entéropathies chroniques de l'enfant. Pédiatrie, 1984 ; 39 ; 4 : 315.
20. PĂUȘESCU E., CHIRVASIE R., NECHIFOR M. — Prostaglandinele în patologie și terapeutică. Edit. Medicală Buc., 1982.
21. SILVERMAN A. — Diarrheal disorders, in Pediatric clinical gastroenterology, by Silverman A., Roy C., 3. The C. V. Mosby Company. St. Louis-Toronto-London. 1983 : 190—235.
22. SILVERMAN ARNOLD — Selected laboratory test in Pediatric clinical gastroenterology by Silverman A., Roy C. C. 3ed. C. V. Mosby Company St. Louis-Toronto-Londra, 1983 ; 31 : 889—912.
23. STĂNESCU MARIA — Corelații clinico-morfologice în diareea cronică la sugar și copilul mic, Teză de doctorat, 1980.
24. TACORIAN S. — Sindromul diareic și cronic în Tratat de medicină internă — Bolile aparatului digestiv partea I, sub redacția Radu Păun, 1984 : 356.

7.6. **Biopsia intestinală** (BI)
Maria Stănescu

Practicarea BI la copil aparține ultimelor decenii, fiind inaugurată de Shiner și Sakula (1957), la scurt timp după apariția instrumentelor de biopsie per orală, concepute de Royer (1955) și Shiner (1956). De largă răspîndire este *capsula Watson* (ca varietate a capsulei Crosby), cunoscută din 1964, folosită cu succes la sugari și copii mici (fig. 31).

Montată la capătul unui tub flexibil cu diametrul de 8 mm, capsula Watson are o lungime de 17 mm și un orificiu lateral cu diametrul de 2 mm, prin care se realizează succțiunea mucoasei. Manevrarea capsulei introdusă în intestin se face din afară, cu ajutorul unei seringi atașată la capătul distal al tubului. Declanșarea cuțitului care secționează (prin alunecare razant cu orificiul lateral al capsulei) un fragment de mucoasă intestinală este acționată prin aspirarea efectuată cu ajutorul seringii.

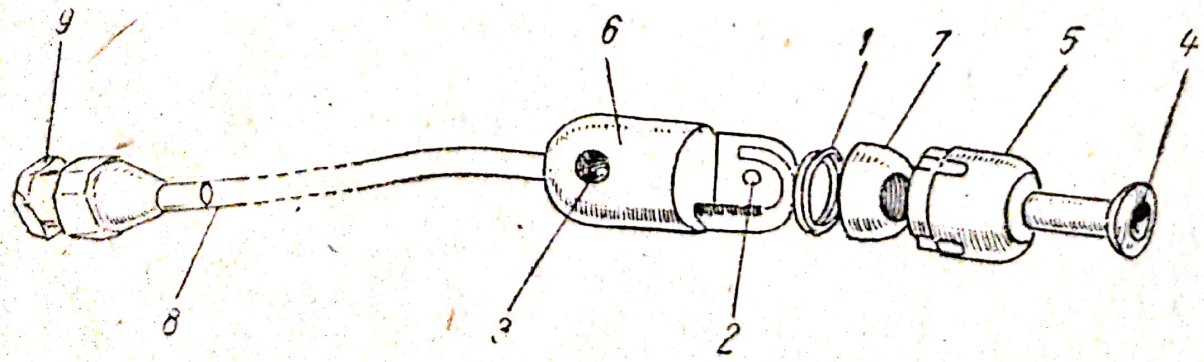


Fig. 31 — Capsula Watson pentru biopsie de mucoasă intestinală la sugari și copii
Legendă : 1=arc ; 2=cuțit ; 3=orificiu pentru aspirația mucoasei ; 4=șurub de asamblare ; 5=casa arcului ; 6=casa cuțitului ; 7=piston ; 8=tub flexibil de intubație ; 9=cap pentru atașarea seringii de aspirație

Scanned with OKEN Scanner

Sistemul sondei cu prelevări multiple, imaginat de Meeuwise (1969) expune la dificultăți tehnice și la complicații (hemoragie digestivă, perforație intestinală), ceea ce face ca utilizarea sa în pediatrie să fie rezervată domeniului de cercetare.

7.6.1. Tehnica biopsiei intestinale la sugar și copil

7.6.1.1. *Pregătirea bolnavului*

Biopsia intestinală se face în condiții de spitalizare. Se efectuează dimineața, după un post de 4—6 ore. În cazul unui copil deshidratat sau malnutrit, cu potențial ridicat de deshidratare prin post, se administrează apă și electroliți intravenos sau *per os* în perioada postului.

Deși opiniile sînt diferite asupra necesității sedării, majoritatea autorilor preferă efectuarea BI după o bună sedare, atît la sugari, cît și la copiii mari, aceasta scăzînd semnificativ durata investigației și înlăturînd anxietatea copiilor. Metodele de sedare diferă după autori. Noi utilizăm Plegomazin 1 mg/kg i.m. în 4 prize la 6 ore, începînd cu 24 ore înainte de efectuarea biopsiei, ultima priză fiind asociată cu fenobarbital 3 mg/kg i.m. Copiii mari pot fi pregătiți, ca și adulții, explicîndu-li-se procedeul, pentru a obține cooperarea.

7.6.1.2. *Intubația*

Sonda de biopsie se introduce în tubul digestiv pe cale orală, recomandată de majoritatea autorilor. Unii consideră ușor accesibilă și calea nazală (Schneider și Chang, 1971). Decubitul lateral drept favorizează trecerea capsulei prin pilor. Aceasta este ușurată printr-o manevră de apăsare manuală în zona subpilorică. Administrarea intravenoasă de metoclopramidă 0,1 mg/kg (maximum 10 mg) ușurează pasajul piloroduodenal al sondei (deschide pilorul și accelerează tranzitul duodenal), efectul maxim fiind la 6 minute după administrare (Harris, 1968). În acest caz, sedarea se face cu diazepam 0,5 mg/kg (maximum 10 mg) i.v. lent, cu 2 minute înaintea administrării metoclopramidei care nu se asociază cu derivate fenotiazinice.

7.6.1.3. *Prelevarea fragmentului bioptic*

Pentru prelevare, capsula se poziționează sub control radiologic, la nivelul joncțiunii duodenojejunale (unghiul Treitz). După aproximativ 20 ani de experiență, toți operatorii acceptă propunerea lui Rubin (1970) de standardizare a locului de prelevare, pentru a minimaliza variațiile în criteriile de diagnostic histologic. Această accepțiune generală se bazează pe observația că la toți pacienții cu boală celiacă (la care biopsia intestinală are indicație majoră) zona unghiului Treitz este totdeauna patologică și că, în general, în enteropatiile generalizate, ileonul este mai puțin afectat de procesele lezionale, comparativ cu jejunul. În plus,

Scanned with OKEN Scanner

mucoasa duodenului terminal, de la nivelul unghiului Treitz are structura superpozabilă structurii jejunale, aspectele particulare ale arhitecturii vilozitare duodenale oprindu-se la nivelul primelor două porțiuni ale potcoavei duodenale. De obicei, cu ajutorul capsulelor pediatrice se obține un fragment de mucoasă intestinală cu greutatea de 5—15 mg, care poate fi împărțit în două sau 3—4 părți pentru studiu. El se introduce rapid în fixator, autoliza începînd în 30 minute. O grosime neobișnuită a fragmentului poate ridica suspiciunea de perforație intestinală ; în acest caz, este prudent să se execute urgent un examen radiologic abdominal „pe gol", chiar dacă bolnavul nu dezvoltă o simptomatologie sugestivă.

Pe buletinul însoțitor fragmentului trimis la serviciul de histopatologie, se va specifica sediul recoltării (duodenal sau jejunal) a cărui cunoaștere este absolut necesară pentru interpretarea corectă. Secționarea corectă a fragmentului este deosebit de importantă pentru studiul histologic : ea trebuie făcută perfect longitudinal pe vilozități și perpendicular pe suprafața bordantă (Rubin și Dubbins, 1965).

7.6.2. **Incidente, complicații**

7.6.2.1. *Secționarea incompletă a mucoasei aspirate*

Este un incident rar, produs prin defect de declanșare a cuțitului inclus în capsulă, comunicat numai la utilizarea capsulei Crosby. Se manifestă prin dificultatea de retragere din lumenul intestinal a sondei, după prelevare. În cazuri în care, capsula nu se poate retrage, după o manevră bruscă „de smulgere" (accident excepțional de rar întîlnit), se impune înghițirea tubului de legătură flexibil, pentru eliminarea prin rect a întregului aparat de biopsie. Dimensiunile sondei Watson permit această „soluție" în eventualitatea incidentului mai-sus-menționat.

7.6.2.2. *Hemoragia*

După biopsia de mucoasă intestinală, hemoragia este rară, dacă bolnavul nu are o coagulopatie sau deficit de vitamina K. Prin construcție și sistem de funcționare, sondele de biopsie extrag fragmente de mucoasă intestinală care nu depășesc în profunzime nivelul *muscularis mucosae*, evitîndu-se secționarea vaselor de la nivelul submucoasei, sau perforația prin pătrunderea în stratul muscular al peretelui intestinal. La bolnavii cu tulburări de coagulare, biopsia intestinală se poate efectua numai după corectarea discraziei sanguine.

7.6.2.3. *Perforația intestinală*

Este o complicație la fel de rară ; este legată de practicarea biopsiei cu ajutorul unor instrumente improprii sau de către operatori fără experiență. Preventiv, la copiii sub 2 ani și sub 10 kg greutate corporală nu trebuie utilizată o capsulă cu orificiul de aspirație mai mare de 2 mm diametru, sau cu 2 orificii de 1,5 mm diametru fiecare.

Scanned with OKEN Scanner

7.6.2.4. *Sindromul postbiopsie*

Cuprinde un grup de simptome apărînd la cîteva ore după biopsie (durere abdominală tranzitorie, febră), a căror semnificație exactă nu e încă bine definită. Majoritatea autorilor consideră că e o perforație minoră, cu iritație peritoneală, apărînd întîrziat, cînd prelevarea se face din duoden, care este poziționat retroperitoneal, fără mezenter (poziție anatomică ce explică și lipsa durerii în perforația duodenală). Flik (1967) consideră că se datorește tracțiunii pe rădăcina mezenterică. Fenomenele sînt lipsite de semnificație gravă, se remit spontan, dar impun diagnosticul diferențial cu perforația intestinală ce are indicații chirurgicale (Marin A. G., Clark M. L., 1968). Complicațiile mai grave (hemoragia și perforația) enunțate mai sus, au fost comunicate în anii de început ai practicii biopsiei intestinale la copil.

Începînd cu autorii reputați ca avînd experiență în domeniu (de Sousa, 1968 ; Carvallio, 1968 ; Shwachman, 1969 ; Shumerling, 1970 ; Townley și Barnes, 1973 ; Anderson și Burke, 1975 ; Silverman, 1983 ; Lebenthal, 1981) se atestă importanța biopsiei intestinale ca metodă lipsită de pericol pentru investigarea malabsorbției la copii și sugari, cu condiția să fie practicată de un operator cu experiență. Actualmente, contraindicațiile BI se restrîng la : boala hemoragică (contraindicație absolută), hipertensiunea arterială și decompensarea cardiacă.

După efectuarea biopsiei, bolnavul va fi urmărit cu atenție 24 ore (sau 4—5 zile în cadrul unei conduite foarte prudente). El va primi în continuare alimentația anterioară investigației, preferîndu-se în primele 2 ore alimentele lichide și, în următoarele 6 ore, alimente semiconsistente.

7.6.3. Valoarea și limitele examenului histopatologic al mucoasei intestinale

Introducerea în explorarea digestivă a biopsiei de mucoasă intestinală a fost primită cu entuziasm de toți cercetătorii care sperau să substituie criterii anatomice precise unui anume empirism din gastroenterologie. Pînă la punerea la punct a acestei metode, au fost descrise eronat unele aspecte ale mucoasei, care se autoliza *post mortem* sau în țesuturi extrase chirurgical.

Biopsia intestinală a deschis o epocă nouă în cercetările de fiziologie și fiziopatologie digestivă, permițînd introducerea unor tehnici de urmărire directă a proceselor fizico-chimice de absorbție intestinală. Studiile enzimatice efectuate pe materialele bioptice intestinale au adus informații deosebit de valoroase pentru descifrarea proceselor de digestie și absorbție intestinală la omul sănătos și bolnav. Tehnicile de imunohistochimie, de histochimie calitativă și de dozare cantitativă biochimică a enzimelor în mucoasa intestinală permit diagnosticul de boală pur enzimatică, determinată genetic, precum și diagnosticul precoce al unor leziuni dobîndite, surprinzînd faza lor enzimatică și favorizînd tratamentul precoce.

Scanned with OKEN Scanner

Histologia mucoasei intestinale furnizează date importante pentru explorarea funcțională, mucoasa intestinului subțire fiind un țesut cu înaltă diferențiere, care dă răspunsuri morfologice la stimulii nocivi.

În marea majoritate a situațiilor patologice intestinale, aspectul histologic al mucoasei este nespecific, realizînd „atrofia vilozitară". După aproximativ 12 ani de studii, s-a precizat că această terminologie este incorectă, deoarece disparația vilozităților nu apare printr-o „atrofie" a mucoasei intestinale în adevăratul sens al cuvîntului.

7.6.3.1. *Mecanismele de producerea leziunilor nespecifice ale mucoasei intestinale*

Descifrarea mecanismelor dinamice de producere a „atrofiei" vilozitare, de către Thomas R. Hendrix, în 1968, a deschis o epocă nouă în utilizarea biopsiei intestinale ca metodă de explorare în patologia intestinală.

Negăsindu-se un termen care să îl înlocuiască pe cel de „atrofie", actualmente se consideră că este mai corectă folosirea termenilor descriptivi ai leziunilor, astfel încît să definească, prin reunirea lor, mecanismul de producere al aspectului de așa-zisă „atrofie vilozitară".

Alterarea histologică ce ia aspectul de atrofie vilozitară, se produce prin mecanisme legate strîns de fiziologia regenerării celulare. Prin urmărirea mitozelor din celulele criptice de înlocuire la microscopul electronic, se poate calcula un „indice mitotic" (% celule criptice în diviziune, în stare de prometafază, pînă la debutul telofazei, calculat pe minimum 500 celule). S-au descris 2 mecanisme dinamice de producere a atrofiei vilozitare avînd un punct nodal comun : ruperea echilibrului natural între regenerarea și distrugerea epitelială.

a) *regenerarea epitelială este insuficientă* la nivelul glandular. Ca urmare se produc enterocite insuficiente pentru a mai acoperi ondulațiile vilozitare. Acestea se șterg pînă la dispariție, iar mucoasa se subțiază. Indicele mitotic poate măsura gradul acestei „insuficiențe criptice" comparabilă cu insuficiența medulară din anemiile hiporegenerative, hipoplastice. În epiteliul vilozitar, apare aspectul de „răspîndire" a celulelor epiteliale care nu mai au aspectul columnar, ci sînt turtite, chiar plate, ca și cînd ar încerca astfel să mențină intact învelișul epitelial al mucoasei *(vezi fig. 32)*. Acest mecanism explică leziunile din : tratamentul cu antifolice, avitaminoza B_{12}, administrarea de doze mari de agenți citotoxici, sau după iradiere cu raze X *(fig. 32, fig. 33)*.

b) *distrugerea accentuată a epiteliului vilozitar*, depășind posibilitățile de regenerare. „Atrofia" vilozitară produsă astfel, este morfologic complet diferită de cea produsă prin tulburarea regenerării celulare (J. Jos, 1968).

Ea se caracterizează prin menținerea unei grosimi normale a mucoasei intestinale, datorită hiperplaziei glandulare asociate. Aceasta apare ca o reacție compensatorie a distrugerii crescute la nivelul vilozitar. Studiile experimentale, prin distrugerea celulelor epiteliale, au demonstrat că *hiperplazia criptică* este reflectarea acestui mecanism de producere a „atrofiei" vilozitare. Întocmai după cum în anemiile hemolitice, măduva

Scanned with OKEN Scanner

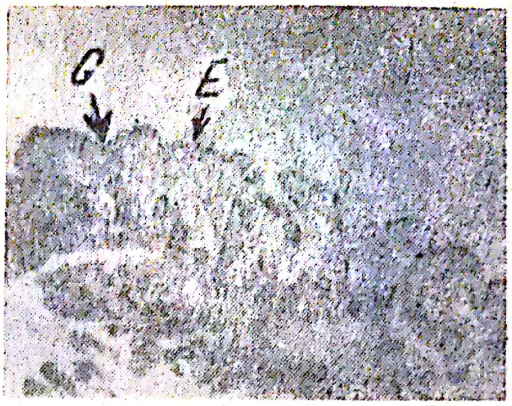


Fig. 32 — „Atrofie" vilozitară prin tulburarea regenerării epiteliale : aplatisare epitelială (E), glande (G) de dimensiuni mici. Ob. 30 x (dr. Maria Stănescu — Teză de doctorat, 1980)

Fig. 33 — Vilozități normale : ob. 10 x : pentru compaarție cu fig. 32 (dr. Mariana Stănescu — Teză de doctorat, 1980)

hematoformatoare se hiperplaziază și crește ritmul eritropoiezi, pînă la maximum posibil, iar în periferie, numărul eritrocitelor nu scade decît după ce acesta este depășit, tot astfel, în mucoasa intestinală, ștergerea ondulațiilor vilozitare nu apare evidentă decît atunci cînd reacția de hiperplazie criptică devine insuficientă pentru a compensa rata crescută a distrucției epiteliale de suprafață. Glandele tubulare hiperplaziate se dezvoltă în adîncime : grosimea mucoasei cîștigă astfel în adîncime ceea ce pierde prin colabarea vilozitară, menținîndu-și dimensiunile la valori cvasinormale. Acest fenomen „al răsturnării" vilocriptice este ilustrat în fig. 34.

Gradul atrofiei produsă prin acest mecanism se poate aprecia prin raportul dintre lungimea vilozitară (LV) și grosimea totală a mucoasei (GTM) măsurabile la microscopul electronic (normal = 0,66—0,50) vilozitățile ocupînd 3/4 din GTM, care are aproximativ 1,5 mm. În leziunile avansate, acest raport ajunge pînă la 0,80—0,95. GTM poate fi estimată de către un histolog cu experiență și fără măsurătorile electronice, care nu sînt la îndemîna explorărilor de rutină *(vezi fig. 34)*.

Într-o comunicare a lui J. Salazar de Sousa și A. Cunha din 1969, după un studiu pe 136 cazuri de copii cu celiachie tratată și netratată, malnutriție, precum și martori sănătoși, se demonstrează că o clasificare a atrofiilor după coeficientul LV/GTM, calculat la microscopul electronic este superpozabilă celei făcută după aspectul mucoasei la microscopul di-

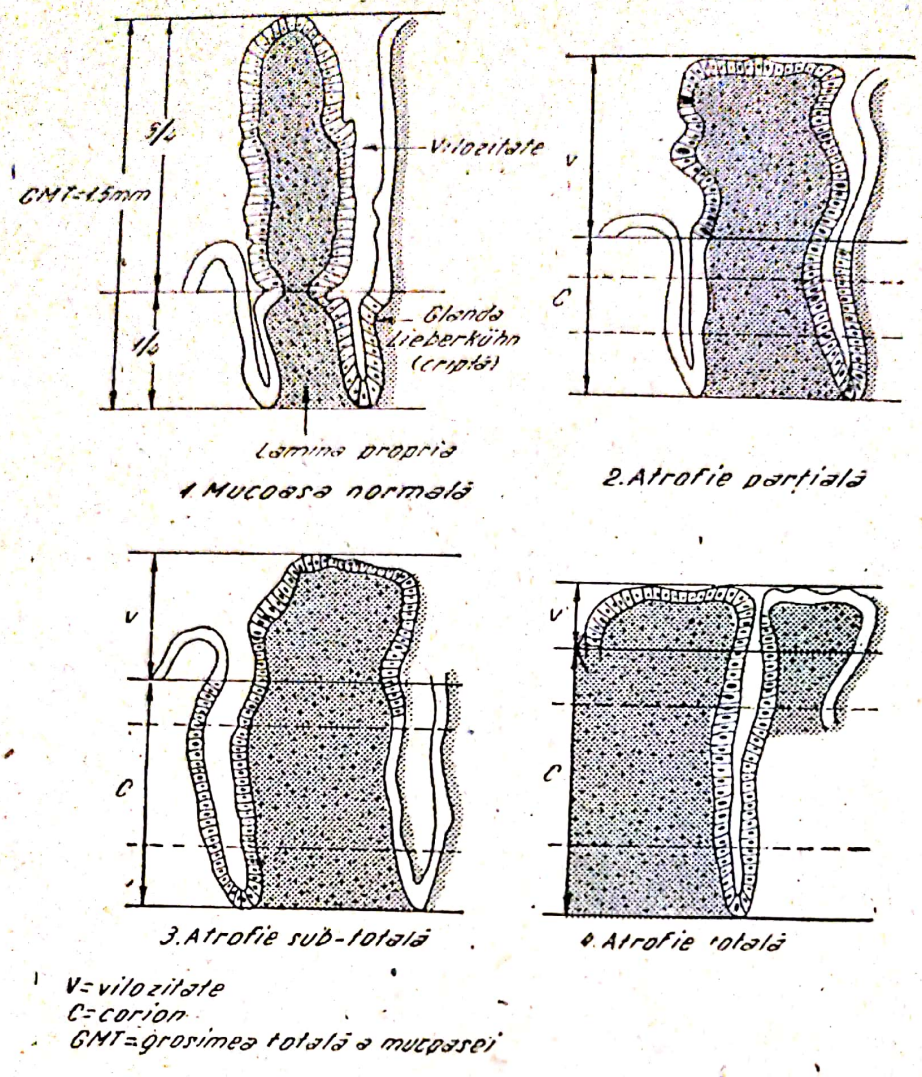


Fig. 34 — Schema diferitelor grade de atrofie vilozitară

secant. Acest tip de leziuni se întîlnesc în : boala celică, sprue, lambliază, boală diareică trenantă postgastroenterită infecțioasă, antibioterapie *per os* îndelungată, unde agresiunea din direcția lumenală (bacteriană, virotică, toxică, fungică, parazitară etc.) reprezintă *primum movens* al „atrofiei" vilozitare. Indiferent de mecanismul de producere al dezechilibrului în reînoirea celulară, vilozitățile nu se atrofiază propriu-zis, ci se colabează sub o suprafață epitelială redusă, incapabilă să se mai onduleze pentru a acoperi vilozități înalte și suple. Vilozitățile apar ca niște mameloane sau creste blînde, dînd un aspect cerebriform suprafeței mucoasei intestinale, sau, în leziunile mai avansate, vilozitățile dispar, dînd mucoasei aspectul neted, plat. Pe secțiune, șteregerea avansată a ondulațiilor vilozitare dă aspectul linear epiteliului de acoperire *(vezi fig. 35)*.

În patologie, ne putem întîlni cu o intricare a celor două mecanisme de producere a „atrofiei" vilozitare. Studiile ulterioare vor găsi poate și alți factori de orientare asupra acestor mecanisme în special cei dependenți de modificările din *lamina propria*. Urmărind ca parametri de apreciere ai morfologiei vilozitare raportul înălțime vilozitară/înălțime crip-

Fig. 35 — „Atrofie" vilozitară totală, prin distrucția epiteliului : hiperplazie criptică regenerativă ; G=lumen glandular ; E=epiteliu linear (dr. Maria Stănescu, Teză de doctorat, 1980)

tică, aspectul celulelor epiteliale (înălțimea celulelor vilare, comparativ cu înălțimea celulelor criptice) și infiltrația celulară, Iyngkaran propune următorul *scor*, pentru evaluarea aspectului morfologic al mucoasei intestinale la examenul histologic :

a) morfologia vilozitară : vilozități lățite = scor 1 ; vilozități crestate = scor 2 ; convoluții = scor 3 ; plate = scor 4.

b) raportul înălțime vilozități/înălțime criptică : 3/1 sau mai mare = normal sau scor 0 ; 2/1 = scor 2 ; 1/1 = scor 4 ; inversat = scor 6.

c) aspectul celulelor epiteliale (înălțimea celulelor vilare comparativ cu celulele criptice) : celule vilare mai înalte ca celulele criptice = scor 0 (aspect normal) ; egale = scor 1 ; raport invers = scor 2.

d) infiltrația celulară a laminei propria (apreciată subiectiv) : ușoară = scor 1 ; moderată = scor 2 ; severă = scor 3. *Mucoasa normală morfologic are scorul total = 3. Mucoasa cu anomalii morfologice : ușoare — gradul I = scor 4—7 ; — medii — gradul II = scor 7—10 ; severe — gr. III = scor 11—13, gr. IV = scor 13.*

7.6.3.2. *Semnificația funcțională a modificărilor citohistologice ale mucoasei intestinale*

Insuficiența cantitativă a celulelor epiteliului absorbtiv ce caracterizează atrofiile vilozitare, se însoțește, de cele mai multe ori, de insuficiență calitativă a acestora. Ea se datorește apariției la nivelul epiteliului vilozitar a unor celule imature, care au migrat din cripte în ritm accelerat, avînd un echipament enzimatic deficitar, ceea ce le face ineficiente în

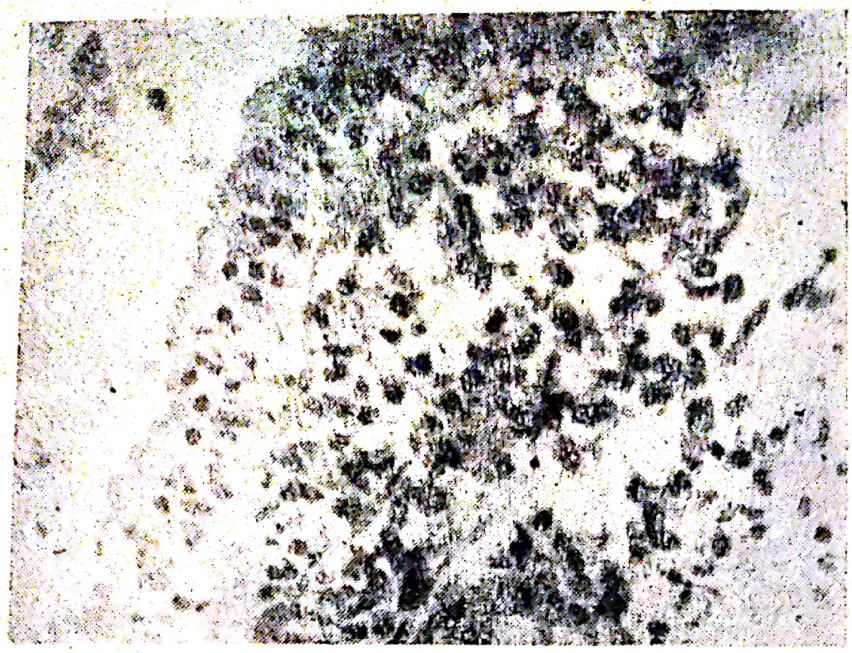


Fig. 36 — Aspect de pseudostratificare a nucleilor și aspect cuboid al enterocitelor. Ob. 40 x. Prelevat bioptic. Clinica de pediatrie „Emilia Irsa" (copil de 1 an 3 luni cu MPC gr. I). Pentru comparație vezi fig. 4

performanțele funcționale. Aspectul columnar normal este înlocuit cu cel cuboprismatic sau chiar plat, de tip „endotelial". Înălțimea enterocitului, măsurabilă la microscopul electronic (normal = 30 μ) reprezintă un indice al gravității „aplatizării" epiteliale. În pas cu aplatizarea, apare o dezordine în șirul normal al nucleilor ovalari, pseudostratificare.

Prin studii ample de microscopie electronică, H. Zetterqvist (1968) a subliniat că funcția de absorbție a enterocitelor este dependentă de aspectul ordonat, apărînd ca niște cilindri paraleli, aliniați pe membrana bazală, avînd nucleii ovalari, la fel de perfect aliniați la polul bazal *(vezi fig. 4)*. Aspectul de „pseudostratificare" la microscopia optică, apărînd prin dezordonarea nucleilor în celule aplatisate capătă astfel semnificația funcțională de tulburare a absorbției *(vezi fig. 36)*. *Leziunile celulare,* chiar și cele decelabile la microscopul optic, au importante semnificații funcționale. Astfel, modificările de la nivelul „marginii în perie" enterocitare pot fi puse în legătură cu perturbarea proceselor de digestie intracelulară care își au sediul anatomic la acest nivel *(vezi fig. 37)*. Dintre acestea, hidroliza lactozei este prima atinsă, lactaza fiind enzima cea mai superficial situată și cea mai slab reprezentată cantitativ din enzimele „marginii în perie", cu durata de viață cea mai scurtă (timp de înjumătățire = 6 ore). Micrografiile electronice ale marginii în perie enterocitare, au arătat că microvilii sînt replica în miniatură a mucoasei intestinale absorbtive.

În bolile cu malabsorbție, ei sînt în număr scăzut, îngroșați și distorsionați, scăzînd semnificativ suprafața de contact cu lichidul intestinal. Aceste aspecte au în plus și semnificația maturării incomplete a enterocitelor (Antonio M. Valdes Daperia și George Stein — 1970) *(fig. 37)*.

Scanned with OKEN Scanner

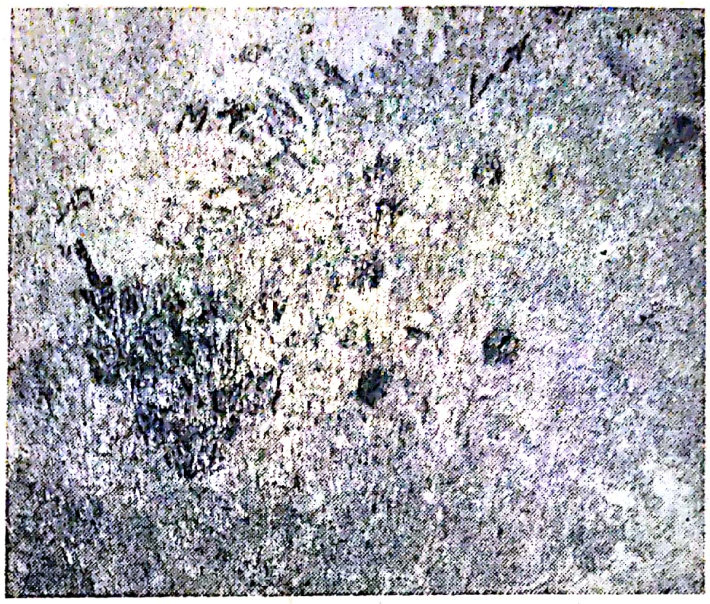


Fig. 37 — Pol apical enterocitar examinat la microscopul electronic : 4500 X. Leziuni ale marginii în perie enterocitare : microvili (M) în număr redus, fragmentați ; produs de secreția (P) mucipar (metaplazie mucoidă, *marker* al imaturității funcționale ; viruși (V) în citoplasmă (dr. Maria Stănescu, Teză de doctorat, 1980)

Leziunile citoplasmatice enterocitare, ca și cele ale organitelor sale (mitocondrii, ribosomi) sau ale membranei bazale, semnifică tulburări ale metabolismului intracelular, ale proceselor active de transport transcelular și resinteză intracelulară a substanțelor nutritive absorbite. Cercetări recente acordă o desebită atenție modificărilor ultrastructurale ale spațiului intercelular de la baza „cilindrilor enterocitari" (vezi pag. 19) în legătură cu fenomenele de membrană cu rol deosebit în procesele de absorbție, ce au loc la acest nivel. Chiar la microscopul optic, se poate depista o lărgire sau o îngustare cu deformare a acestui spațiu, ce atrage atenția asupra acestor tulburări.

Infiltratul celular și edemul corionic, reprezintă expresii histologice ale reacțiilor inflamatorii alergice sau imune, ca răspuns la leziunile epiteliului absorbtiv, sau la pătrunderea în epiteliu a unor antigene „străine" : virusuri, bacterii, macromolecule alimentare nedigerate. Citologia leziunilor infiltrative ne poate furniza elemente orientative în stabilirea diagnosticului etiologic al agresiunii intralumenale : infecțioasă, toxico-alergică sau imună (respectiv), prin preponderența granulocitelor, eozinofilelor sau limfoplasmocitelor. S-a observat, de asemenea, că foliculii limfatici descriși în corionul normal devin abundenți în legătură direct proporțională cu exacerbarea florei microbiene intestinale. Etiologia suferinței digestive poate fi chiar decelată în unele situații prin examenul histopatologic intestinal, ca de exemplu : evidențierea de virusuri în mucoasa intestinală la microscopul electronic *(vezi fig. 22)* sau de bacterii și paraziți la microscopul optic *(vezi fig. 66)*. Infiltratul celular și mai ales edemul, uneori însoțit de dilatații chilifere, semnifică tulburarea transportului celulă epitelială — circuit sanguin sau limfatic. Dilatația chiliferă, ajungînd uneori pînă la aspectul de limfangiectazie secundară, reprezintă un suport lezional cert al malabsorbției lipidice. Asociate edemului corionic și aspectelor de exocitoză limfocitară, dilatațiile limfatice sînt expresii morfologice ale „enteropatiei exsudative".

Hiperplazia glandulară semnifică efortul de regenerare a mucoasei lezate, constituind un element important de prognostic *(vezi fig. 35)*. Mu-

Scanned with OKEN Scanner

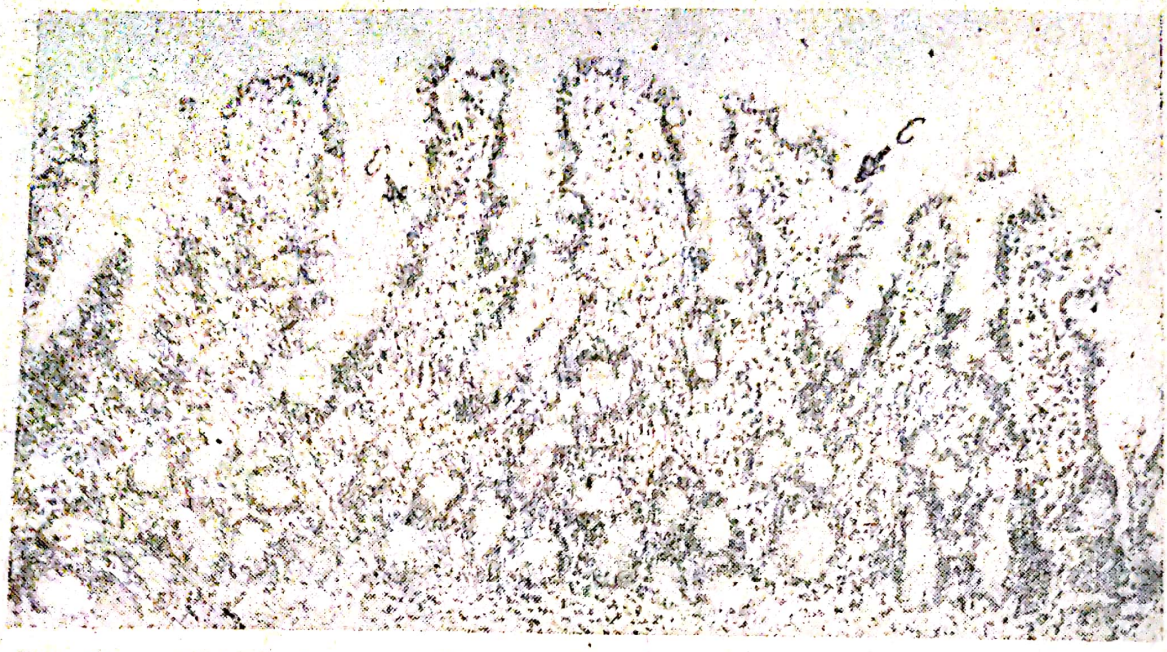


Fig. 38 — Metaplazie mucoidă a epiteliului absorbtiv ; aspect de microscopie optică : numeroase celule caliciforme (C) în epiteliul vilozitar (Fieschi A. și col. 1970)

coasa intestinală își reface celulele epiteliale sub aspect cantitativ, uneori pînă la aspectul cvasinormal vilozitar, dar, pentru funcțiile sale complexe, maturația celulelor rămîne o condiție *sine qua non*. În lipsa posibilităților de microscopie electronică sau de biochimie enzimatică, microscopia optică ne poate oferi un indicator ușor de căutat al insuficienței în maturație a epiteliului absorbtiv și anume : invadarea suprafeței vilozitare cu celule secretoare de mucus neabsorbtive (caliciforme), evidențiabile prin colorație PAS (Mc. Manus), ocupînd un spațiu anormal de mare (în mod normal celulele caliciforme ocupă 20% din suprafață) în detrimentul celulelor cilindrice absorbtive. Histologii denumesc acest aspect „metaplazie mucoidă" a epiteliului absorbtiv *(vezi fig. 37 și fig. 38)*.

În concluzie *semnificația funcțională a leziunilor histologice conferă biopsiei intestinale calitatea de mijloc de explorare funcțională intestinală. Se poate considera că un ochi „bine format" poate găsi în histologia mucoasei intestinale date valoroase pentru diagnostic și interpretarea evoluției bolilor intestinale. Studiul fotonic nu rămîne mai prejos față de cel electronic. Din contră, el are o deosebită valoare în explorarea mucoasei intestinale, fiind la îndemîna oricărui patologist și aducînd date suficiente pentru aprecierea impotenței funcționale a mucoasei lezate.*

Eficiența examenului histopatologic în explorarea funcțională intestinală *depinde de : a) orientarea și secționarea corectă a fragmentului bioptic, în sensul axului longitudinal vilozitar și perpendicular pe suprafața bordantă ; b) stăpînirea noțiunilor de fiziologie digestivă, histologie și biochimie intestinală, cu ajutorul cărora se stabilesc semnificațiile funcționale ale aspectelor histologice găsite ; c) explorarea integrativă a tuturor elementelor componente ale arhitecturii histologice a mucoasei intestinale, pentru stabilirea gradului de lezare a mucoasei, precum și a mecanismelor dinamice de producere a leziunilor.*

Scanned with OKEN Scanner

7.6.3.3. *Limitele biopsiei de mucoasă intestinală*

Efectuată cu ajutorul sondelor, biopsia de mucoasă intestinală este o metodă „oarbă" de prelevare, astfel încît nu poate fi utilizată pentru explorarea leziunilor localizate. Indicațiile ei se restrîng la studiul modificărilor generalizate ale mucoasei intestinale, avînd și în această situație limitele unei metode ce nu explorează starea întregului intestin.

Caracterul nespecific al leziunilor (cu rare excepții), indiferent de agentul agresionant face ca interpretarea rezultatelor histologice să fie dependentă de contextul clinic și evolutiv al afecțiunii studiate.

Efectuată prin tehnica „oarbă" descrisă mai sus, BI rămîne totuși o metodă valoroasă de explorare a intestinului subțire, atîta vreme cît, endoscopia digestivă, care permite efectuarea biopsiilor dirijate, nu poate aborda zonele ileale și jejunale. BI și-a făcut „proba timpului" ca metodă eficientă (30 ani de utilizare).

7.7. Endoscopia digestivă

Maria Stănescu

7.7.1. Generalități

Prin vizualizarea directă a lumenului tubului digestiv, endoscopia permite aprecierea integrității și a conținutului acestuia, elasticitatea pereților, peristaltica tubului digestiv, aspectul mucoasei acestuia, detectarea leziunilor, precum și accesul biopsiei dirijate la leziunile localizate și chiar tratamentul unora (ex. : electrocoagulare și extirparea polipilor).

Explorarea endoscopică se realizează prin introducerea pe cale înaltă, esogastrică, sau joasă, rectosigmoidiană a endoscopului, aparat tubular, prevăzut cu un sistem de iluminare și un sistem optic.

În diagnosticul bolii diareice cronice, endoscopia digestivă înaltă (gastroduodenoscopia) are indicații rare, comparativ cu endoscopia joasă (rectosigmoidoscopia și colonoscopia), care reprezintă în unele situații criteriul major de diagnostic și urmărire a evoluției bolii (ex. : colita ulcerativă cronică). Spre deosebire de gastroduodenoscopie, în care s-a renunțat la aparatele rigide, utilizîndu-se exclusiv endoscoapele flexibile (fibroscoape), în endoscopia digestivă joasă se utilizează atît endoscoapele rigide (rectoscop *vezi fig. 40*) cît și cele flexibile (rectosigmoidoscop, *vezi fig. 39*, colonoscop).

Introducerea în uz a fibroscoapelor flexibile a facilitat progresul rapid al endoscopiei digestive, care a devenit în ultimele decenii o metodă fundamentală de explorare. Cu excepția intestinului subțire, fibroscoapele abordează tot tubul digestiv. Ele au o optică excepțională, obținută prin utilizarea fasciculelor de fibre de sticlă, conținute în tubul flexibil, ce se introduce în lumenul digestiv. Obiectivul montat la extremitatea distală, transmite imaginea fibrelor de sticlă, care o conduc la cealaltă extremitate, unde imaginea este strînsă printr-o lupă forte, care o transmite observatorului. Bazată pe același principiu, s-au construit numeroase tipuri de endoscoape, adaptate zonei de explorat (esogastroduodenală,

Scanned with OKEN Scanner

rectosigmoidiană, colonică) sau vîrstei pacientului (adult, copil, sugar și chiar nou-născut).

Toate tipurile de fibroscoape pot fi împărțite în două mari grupe: *a*) cu vedere axială și *b*) cu vedere laterală. Pentru biopsia dirijată, aparatele sînt prevăzute cu un canal prin care se conduce o sondă de biopsie fină, flexibilă. De asemenea au un dispozitiv de insuflarea aerului pentru îmbunătățirea vizibilității lumenului și de spălare cu ser fiziologic a mucoasei de inspectat, precum și de aspirarea secrețiilor.

Comenzile diverselor dispozitive se află la capătul proximal al tubului de endoscopie, la îndemîna observatorului, care le poate manevra simultan cu inspecția lumenului digestiv *(fig. 39)*.

Primul endoscop pediatric a fost utilizat în Japonia în 1963 de către Namiki la un copil de 6 ani pentru gastroscopie. Perfecționarea pedogastrofibroscoapelor a coborît vîrsta copilului explorat pînă la nou-născutul de o zi (Kumazawa — Japonia, face în 1971, prima gastroscopie la un nou-născut de 1 zi confirmînd suspiciunea de stenoză hipertrofică pe pilor). Pentru copiii mici și sugari s-au construit aparate miniaturizate cu dimensiuni adecvate situației anatomice a vîrstelor mici.

Observațiile operatorului se notează în sistem descriptiv, semiotic, utilizînd termenii simpli, definitorii prin ei înșiși, care să se refere la aspectul macroscopic, fără să împrumute termeni histopatologici. Acesta este unul din principiile generale elaborate de către comitetul de terminologie al OMED (Organizația Mondială de Endoscopie Digestivă) în 1984,

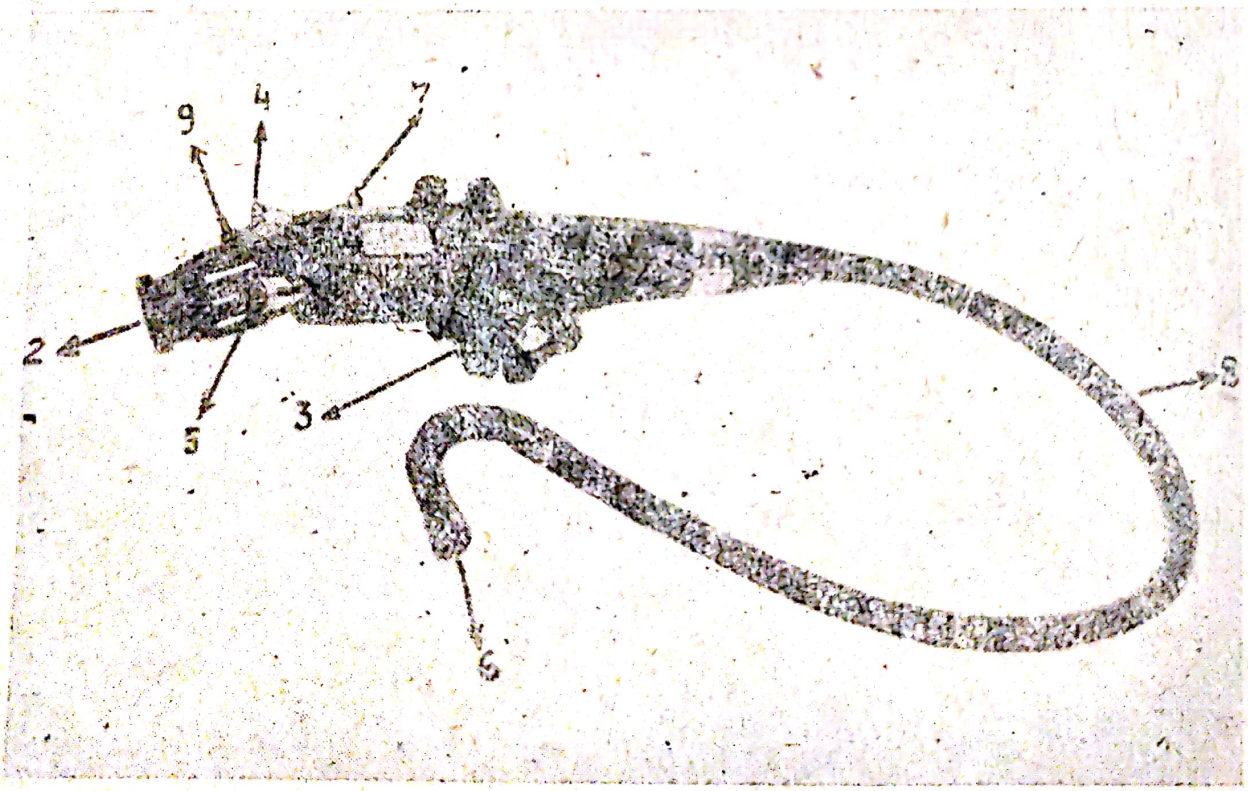


Fig. 39 — Rectosigmoidoscop flexibil (fibroscop) cu vedere axială

Legendă: 1=lențile; 2=vizor; 3=dispozitiv de manevrare; 4=cap canal conductoc pentru apă/aer; 5=intrare pentru sonda de biopsie; 6=cap distal mobil față de ax; 7=ieșire pentru canal de aspirație; 8=tubul endoscopic; 9=legătura cu sursa de lumină

Scanned with OKEN Scanner

după 6 ani de prelucrare a datelor de endoscopie „descriptivă". Endoscopia „integrativă" va sintetiza datele semiotice în scop diagnostic. Pentru creșterea eficienței explorării prin endoscopie digestivă, OMED a elaborat în 1984 terminologia, definițiile și criteriile de diagnostic, sintetizînd datele culese de endoscopia descriptivă, după aproximativ 30 ani de experiență a operatorilor.

7.7.2. Rectosigmoidoscopia

Aparatele rigide, cu vedere directă, fac posibilă examinarea rectului și a sigmoidului inferior, cu ajutorul unui dispozitiv de iluminare montat la capătul proximal *(fig. 40)*.

Tubul endoscopic rigid este metalic, confecționat din material inoxidabil. După întrebuințare se curăță imediat cu apă la temperatura camerei, cu perii moi și apoi se sterilizează prin fierbere, vapori de formol sau cu antiseptici chimici.

Tubul rectoscopic de uz pediatric are lungimea de 10 cm și diametrul de 1,3 cm. La copiii mari se poate utiliza tubul pentru adulți, care are lungimea de 28 cm și diametrul de 1,8 cm *(fig. 40)*. Sigmoidoscopul flexibil de uz pediatric are lungimea de 50 cm și diametrul de 8 mm (fig. 39).

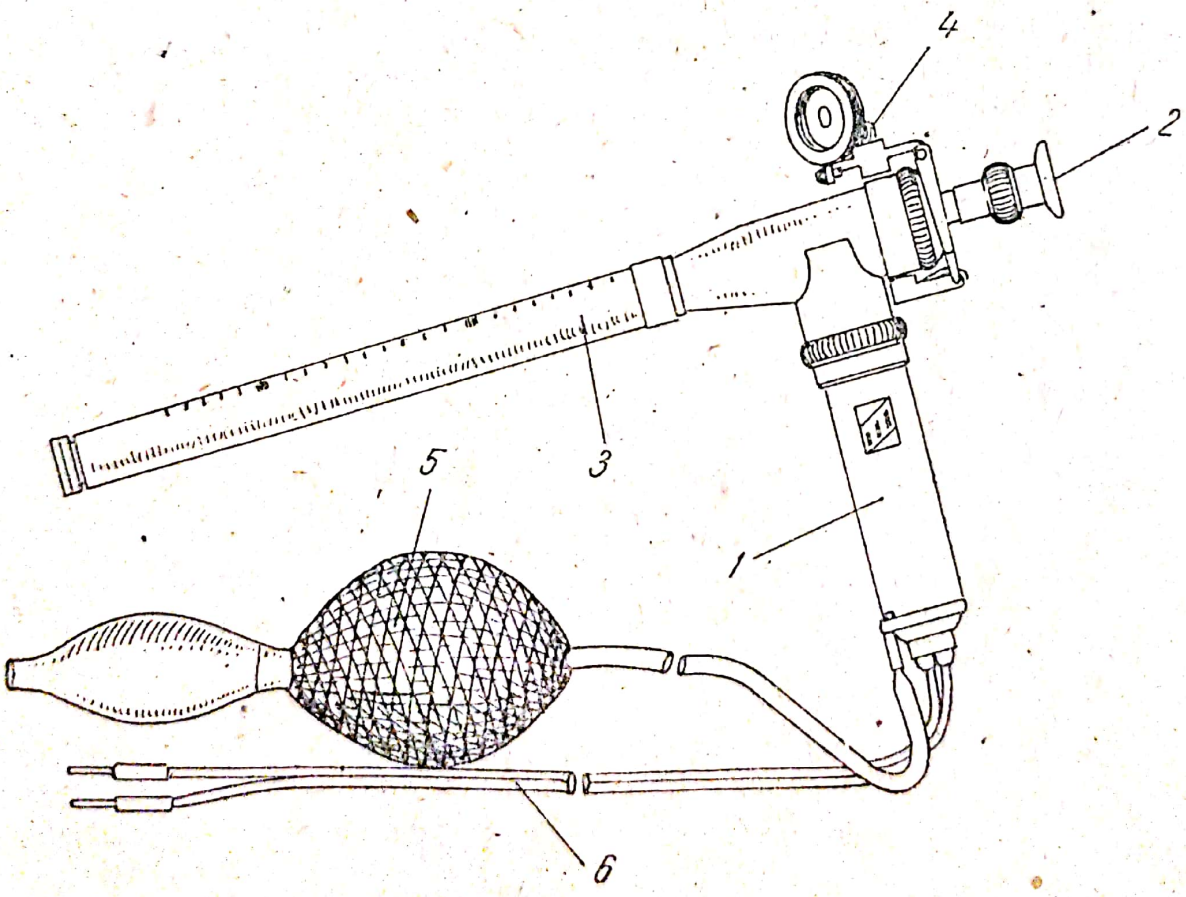


Fig. 40 — Rectoscop rigid

Legendă : 1=mîner ; 2=vizor ; 3=tubul endoscopic ; 4=dispozitiv schimbător de lentile ; 5=pompă pentru insuflație de aer ; 6=fire de conexiune la sursa de lumină

Scanned with OKEN Scanner

7.7.2.1. *Pregătirea bolnavului*

Se face prin clismă evacuatoare efectuată în dimineața examinării și sedare cu diazepam 0,1—0,3 mg/kg, sau Plegomazin 0,1—0,2 mg/kg i.m., administrate cu 1/2 oră înaintea examinării. Anestezia generală care crește riscul perforației (prin lipsa cooperării cu bolnavul) este rezervată vîrstelor foarte mici (nou-născut, sugar).

7.7.2.2 *Tehnica de explorare*

Bolnavul se așează în poziție genupectorală, sprijinit pe coate și genunchi, pe o masă chirurgicală de înălțime corespunzătoare. Explorarea poate fi făcută și în decubit lateral, cu genunchii bine flectați pe piept.

Introducerea endoscopului în rect este precedată de tușeul rectal pentru a evita traumatizarea unei eventuale leziuni obstructive.

La copiii mari, explorarea este ușurată de cooperarea cu bolnavul : în acest sens, înainte de a începe endoscopia și periodic, în timpul explorării, pacientul este informat asupra posibilității apariției crampelor abdominale. Insuflarea aerului în timpul endoscopiei, care dă un disconfort greu de suportat de către copii, este rar folosită în sigmoidoscopie.

Progresia endoscopului se face sub control vizual urmărind în continuu traiectoria lumenului rectosigmoidian și depășind cu atenție joncțiunea rectosigmoidiană, printr-o manevră care trebuie să fie bine stăpînită de către operator, atît pentru evitarea perforației, cît și a durerilor provocate bolnavului de pasajul brutal al aparatului prin această zonă.

Pentru rectosigmoidoscopie, rectoscopul poate fi introdus pînă la 12,5 cm distal de anus la sugari și pînă la 20—25 cm la copiii mai mari și adolescenți *(fig. 41)*.

Explorarea mucoasei rectosigmoidiene propriu-zisă se face la retragere, manevra de introducere a aparatului pînă la nivel sigmoidian angajînd atenția operatorului în urmărirea lumenului și progresia corectă pentru a evita lezarea peretelui rectosigmoidian.

Se vor aprecia : canalul anal ca aspect și tonus, lumenul rectosigmoidian, conținutul acestuia, elasticitatea pereților, peristaltica, aspectul mucoasei (culoare, luciu, suprafață, desen vascular, pliuri, friabilitate, secrețiile, sîngerările (puncte și pete hemoragice, sîngerări difuze, etc.), leziunile (plate, protruzive, excavate).

Sediul leziunilor descrise se notează cu referiri la distanța față de anus și la orientarea pe circumferința canalului rectal, sau pe versantele lumenului sigmoidian.

7.7.2.3. *Indicațiile rectosigmoidoscopiei la copil*

Rectosigmodioscopia este indicată în : melena, sîngerările anorectale, diareea persistentă, emisiunea de puroi sau mucus în fecale, semnele sugestive de boală inflamatorie cronică rectocolonică, suspiciune de polipi, tumori, corpi străini rectocolonici, recoltare de material pentru examene bacteriologice și/sau histologice.

Scanned with OKEN Scanner

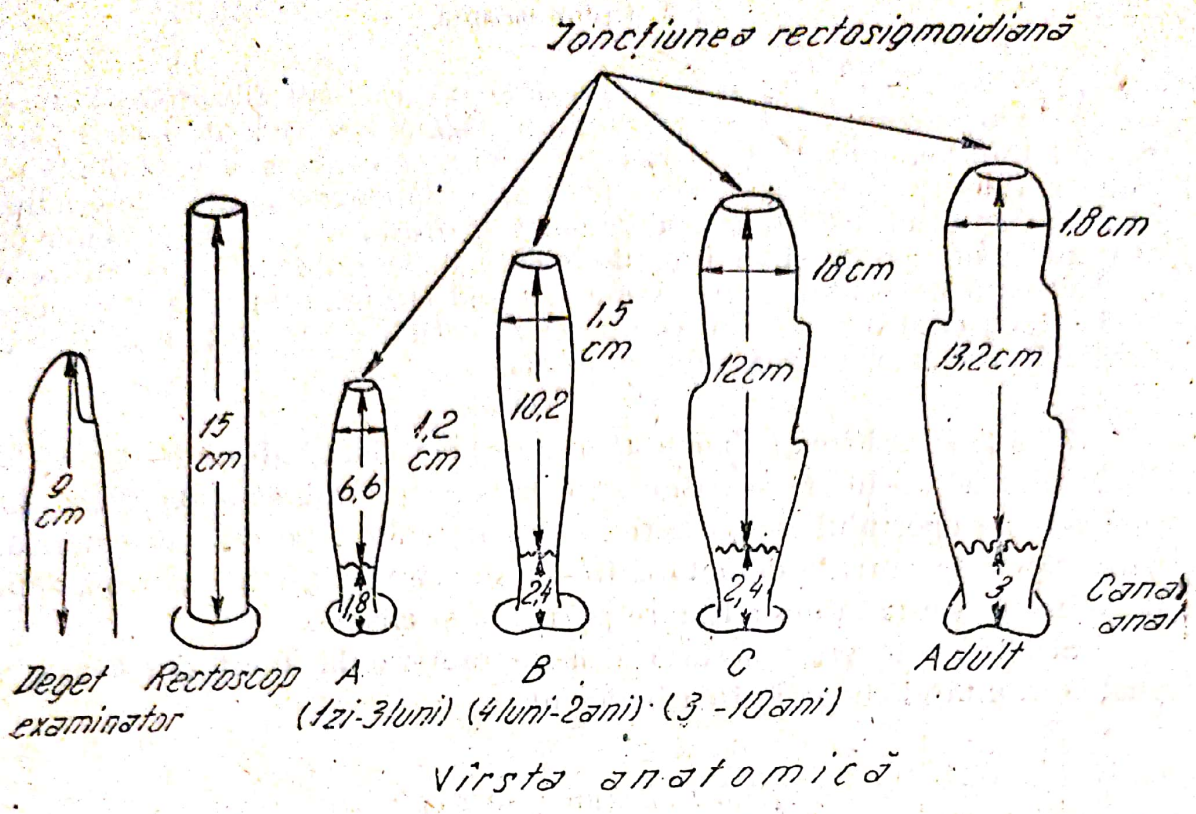


Fig. 41 — Creșterea în lungime a canalului anal și în lărgime a rectului în legătură cu vîrsta. Diametrul rectoscopului adecvat vîrstei pacientului de examinat (după Silverman, 1983)

7.7.2.4. *Incidente, accidente, contraindicații*

a) Disconfortul abdominal tranzitoriu este un incident foarte frecvent al rectosigmoidoscopiei.

b) Sîngerările minime, prin lezarea mucoasei în timpul progresiei endoscopului spre zona sigmoidiană, reprezintă o complicație ușoară și relativ frecventă, fără repercusiuni asupra bolnavului și fără indicații de îngrijire specială, ușor de evitat prin manevrare blîndă și competentă a endoscopului. Sîngerările la locul biopsiei rămîn de regulă lipsite de gravitate. Cele excesive vor fi oprite prin cauterizare electrică sau „nitratare" (tamponament local cu nitrat de argint).

c) Perforația, accident redutabil și rar, este evitată printr-o tehnică de lucru corespunzătoare și cooperare cu bolnavul (anestezia generală crește riscul perforației).

Riscul complicațiilor scade prin respectarea contraindicațiilor endoscopiei rectosigmoidiene : enterocolita necrozantă severă, megacolonul toxic, leziunile anale dureroase, pacient necooperant.

Scanned with OKEN Scanner

7.7.3. Colonoscopia

Explorarea colonului prin endoscopie cu ajutorul fibroscoapelor se face prin manevre de trecerea joncțiunii sigmoid-descedent și apoi prin pasajul transversului spre colonul ascendent, care necesită experiență și control fluoroscopic. Insuflarea de aer, utilă investigației, determină crampe și/sau un disconfort abdominal tranzitoriu despre care bolnavul este informat înainte și în timpul explorării. Dezinfecția după utilizare se realizează în condiții foarte bune și rapid (10 minute) cu glutar aldehidă 0,13% care are acțiune complexă : sporicidă, virucidă, bactericidă, fungicidă, pseudomonacidă, tuberculocidă.

7.7.3.1. *Pregătirea bolnavului* se face prin dietă hidrică 1—2 pînă la 3 zile, post de 8—10 ore și clismă evacuatoare în dimineața explorării, cu completarea aportului hidroelectrolitic și de calorii pe cale parenterală, dacă starea de nutriție deficitară și/sau suferința digestivă a bolnavului îl expun pe acesta la deshidratare prin post și clismă.

Sedarea este și în această situație preferabilă anesteziei generale pentru avantajul cooperării cu bolnavul.

7.7.3.2. *Tehnica de explorare*

Bolnavul este așezat în decubit lateral stîng cu flexia coapselor pe abdomen, iar explorarea se face după tehnica enunțată la rectosigmoidoscopie : introducerea endoscopului sub control vizual direct în colon, pe traseul lumenului și explorarea la retragere.

7.7.3.3. *Incidente, accidente*

Disconfortul abdominal și crampele tranzitorii, sîngerările minime iatrogene prin manevre dificile de depășirea flexurilor colonice și prin prelevările bioptice, sîngerările excesive de la locul biopsiei și perforațiile, reprezintă complicațiile colonoscopiei. Semnificația, factorii favorizanți, gravitatea, prevenirea și/sau tratarea lor, sînt comune cu cele enunțate la prezentarea rectrosigmoidoscopiei.

7.7.3.4. *Indicațiile colonoscopiei la copil* sînt : hemoragiile intestinale, modificările colonice irigografice, simptomatologie colonică neexplicată, suspiciune de boli cecale și colonice, colonoscopia operativă pentru polipectomie, extracție corpi străini.

7.7.3.5. *Contraindicațiile colonoscopiei* sînt : colita ulcerativă fulminantă, boala ischemică severă a intestinului subțire și colită de radiație acută.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ADENIS A., LEROY M. A., TURCK D., FARRIAUX J. P., FONTAINE G. — Etiologie des atrophies villositaires subtotales et totales. Arch. Fr. Ped., 1985, 42, 9, 811.
2. ANDERSON CH., BURKE V. — Paediatric Gastroenterology. Blackwell Scientific Publications Oxford London Edinburgh Melbourne, 1975, 633.
3. CHECHY T. W. — Intestinal Biopsy. Lancet, 1964, 1, 959.
4. O'CONNOR J. J. — Colonoscopy in Children. Amer. J. Surgery 1981, march, 141, 3, 344.
5. CROSBY W. H., KUGER W. H. — The Intestinal Biopsy Capsule. Amer. J. Dis. Child., 1957, 2, 236.
6. FONTAINE J. L. — La biopsie intestinale en Pédiatrie. La vie med., 1970, 51, 2.
7. HOUSSET P. — Endoscopia digestivă in : Précis des maladies du tube difestif. Masson Paris, 1977, 136, 326 (publié sous la direction de Ch. Debray, Y. Geffroy).
8. HOUSSET P., PERREAU G., DEBRAY C. — L'endoscopie digestive. Rev. Prat., 1965, 15, 459.
9. JOS J., REY Y., NEZELOF C., LAMY M. — La biopsie intestinale chez l'enfant. Arch. Fr. Ped. (Paris), 1967, 24, 1 159.
10. KUMAZAWA H., MAKINO K. — Development and Clinical Application of Pediatric Gastroendoscopes. Z. Kinderchir., 1974, 14, 3.
11. PRIȘCU R., POPESCU V., STĂNESCU MARIA, MIRESCU MARCELA, STĂNESCU A., PETRESCU TH. C., RĂDOI EM. — Biopsia intestinală în distrofia și diareile trenante ale sugarului. Importanța sa în diagnostic și conducerea tratamentului dietetic. Pediatria Buc., 1974, 13 : 227.
12. PRIȘCU R., POPESCU V., STĂNESCU MARIA, STĂNESCU A., PETRESCU TH. C., CUIDA L. — Studiul mucoasei intestinale la sugarul distrofic. Aspecte histoenzimologice. Pediatria, Buc., 1974, 3 : 215.
13. SCHROCK R. TH. — Examination of the Anorectum, rigid Sigmoidoscopy and Flexible Fiberoptic Sigmoidoscopy in : Gastrointestinal Disease, Sleisenger M. H., Fordtran J. S., Saunders Co., 1983, 1 276.
14. SCHROCK R. TH. — Fiberoptic Colonoscopy in : Gastrointestinal Disease. Sleisinger M. H., Fordtran J. S., Saunders Co., 1983, 1 617.
15. SILVERMAN A. — Endoscopy in : Pediatric clinical gastroenterology, Mosby Co., 1983, 922.
16. SALAZAR DE SOUSA et coll. — La biopsie intestinale chez l'enfant. Ped. (Lyon), 1968, 23, 7, 753 ; 23, 8, 895.
17. SALAZAR DE SOUSA et coll. — La biopsie intestinale chez l'enfant. Ped. (Lyon), 1969, 24, 1, 29 ; 24, 3, 249.
18. SHMERLING D. H. — Peroral intestinal mucosal biopsies in infants and children. Helv. Paed. Acta, suppl. XXII, 1970.
19. STĂNESCU MARIA — Corelații clinico-morfologice în diareea cronică la sugar și copilul mic. Teză de doctorat IMF, București, 1980, 26.
20. WILLIAMS C. B., LANGE N. J., CAMPBELL C. A. — Total Colonoscopy in Children. Arch. Dis. Child., 1982, 57, 49.
21. WRIGHT N., WATSON A., MORLEY A. — Cell kinetics in Flat Mucosa of the Human Small Intestine. Gastroent., 1973, 14, 701.

Scanned with OKEN Scanner

8. ALERGII ȘI INTOLERANȚE ALIMENTARE LA SUGAR

Constanța Iacob

8.1. Istoric

Reacțiile adverse ale organismului uman la alimente au fost semnalate încă din timpuri străvechi. Hippocrate (460—357 î.e.n.) a observat că laptele poate produce vărsături și urticarie. Problema sensibilizării organismului la proteinele alimentare nu a intrat însă în preocupările medicale timp de secole. La începutul secolului al XX-lea, Hamburger a întrevăzut pericolul sensibilizării la lapte de vacă. Finkelstein în 1905 a publicat primul caz de sensibilitate la un copil și a descris posibilitatea morții subite în legătură cu folosirea laptelui de vacă. Cel care a introdus termenul de *alergie* a fost von Pirquet, în 1906. El a definit alergia ca o stare de reactivitate modificată a organismului. În 1916 Talbot a descris două cazuri de „idiosincrazie" la laptele de vacă, manifestate la sugari. Evoluția a fost bună prin folosirea laptelui de capră în loc de lapte de vacă. Autorul a presupus că mucoasa intestinală fusese traversată de proteine străine și că există o predispoziție ereditară pentru sensibilizarea la aceste proteine. În 1919 Laroche și colab. au descris la adult fenomenul de sensibilizare a organismului prin absorbție intestinală de alergeni alimentari.

Conceptul de reacție alergică a fost îmbogățit prin experiența, devenită clasică, a autorilor Prausnitz și Küstner care au reușit, în 1921, să transfere pasiv particularitatea de a reacționa alergic. Acești autori au dovedit că, injectînd serul unui pacient sensibil la pește sub pielea unui pacient nesensibilizat, acesta din urmă dobîndește proprietatea de a reacționa cutanat la contactul ulterior cu antigenul respectiv. Tot ei au constatat că la voluntari sensibilizați pasiv, pe cale subcutanată la proteinele de pește, ingestia de pește crud a determinat o absorbție intestinală de antigen, cu apariția unei reacții cutanate alergice (hiperemie și urticarie), la locul senzibilizat anterior. Compușii serici de transfer ai reactivității alergice au fost numiți *reagine*. Structura reaginelor a fost cunoscută din 1967, cînd au fost identificate cu imunoglobulinele E (Ig E) de către Ishizaka, Johansson și Benish. Introducerea *testului RAST* (Radio-Allergo-Sorbent-Test) tot ca metodă de dozare a Ig E în serul bolnavilor sensibilizați (Wide și col., 1967) a reprezentat un important pas înainte pentru decelarea alergiei la un antigen specific.

De la cercetările lui Rinkel (1951) se cunosc *testele de provocare orală* în diagnosticul alergiei alimentare. În 1963, Goldman și col. au folosit teste de încărcare orală și teste cutanate cu proteine purificate din laptele de vacă, pentru diagnosticul alergiei la copil.

Studiul *biopsiei intestinale* folosit de Kuitunen și col. (1973) și de Shiner și col. (1975) la copii cu manifestări clinice de intoleranță la laptele de vacă a scos în evidență modificările histologice ale mucoasei intestinale, pe care unii autori le consideră, încă printre examenele necesare stabilirii diagnosticului.

În perioada 1970—1980 s-a constatat o preocupare predilectă pentru deslușirea mecanismelor patogenice pe calea investigațiilor imunologice, mediate umoral și celular. *Studiul anticorpilor antilapte* inițiat de Lippard și col. încă din 1936 a fost reluat și amplificat odată cu perfecționarea cunoștințelor despre imunoglobuline, în anii 1976 (Kjellman N. și col.) și 1978 (Dannaeus A. și col.). Activarea *complementului seric* după încărcarea cu proteinele laptelui de vacă a fost pusă în evidență de Matthews și Soothill, în 1970. Valoarea *testului de transformare limfoblastică* în prezența proteinelor specifice din lapte a fost studiată de Scheinmann și col., în 1976. Ashkenazi și col. în 1980 au investigat producerea *factorului de inhibiție a migrării leucocitare* de către limfocitele periferice, ca răspuns la încărcarea cu betalactoglobulină bovină. Necesitatea lărgirii sferei de investigare a patogeniei sensibilizării la laptele de vacă a fost dictată probabil și de faptul că, luate individual, nici unul din testele imunologice nu avea o sensibilitate de certitudine pentru diagnosticul pozitiv.

În 1981 s-a introdus ca metodă imunoenzimatică de decelare a Ig E specifice testul fluoro-imuno-sorbent (FAST) în care se folosesc culturi monoclonale de anticorpi.

Alergiile alimentare cunosc în prezent numeroase alte cauze, în afara laptelui de vacă. Printre acestea un loc important îl ocupă proteinele din soia, ou, cereale, pește, legume, fructe, numărul cazurilor de sensibilizare la alimente fiind în creștere în literatura de specialitate.

8.2. Terminologie

Alergiile alimentare reprezintă entități clinice produse de sensibilizarea mucoaselor la una sau mai multe componente alimentare, de regulă proteice, care au străbătut mucoasa intestinală și au declanșat răspunsuri imunologice. Mecanismele intime ale secvențelor petrecute de la ingestia heteroproteinelor pînă la apariția manifestărilor clinice sînt numai parțial cunoscute, explicînd denumirile diferite sub care se descriu formele clinice pe care le îmbracă sensibilizarea la alimente (intoleranță, alergie, hipersensibilitate).

Se consideră în prezent că sensibilitatea la alimente cuprinde răspunsuri imune la ingestia de antigeni. Aceste răspunsuri pot fi de tip reaginic, mediate de Ig E și nonreaginic. Sensibilitatea nonreaginină la alimente este mediată umoral, de imunoglobulinele A și M (Ig A și Ig M) și/sau celular (enteropatia sensibilă la gluten). *Alergia alimentară* definește, în sens strict, numai sensibilitatea reaginică, limitată la mecanis-

Scanned with OKEN Scanner

mele mediate de Ig E (de exemplu, alergia la proteinele laptelui de vacă, la proteinele din soia).

Alergia alimentară se dezvoltă în general la indivizi atopici (Visakorpi K., 1983). Termenul de *atopie* se referă la o predispoziție constituțională, demonstrată în numeroase cazuri prin caracterul familial al exteriorizării manifestărilor alergice. Tabloul clinic produs de sensibilizarea la alimente poate fi dominat de manifestări extradigestive (respiratorii, cutanate) sau gastrointestinale. Acestea din urmă, au determinat folosirea unei terminologii specifice ca : „enteropatia sensibilă la laptele de vacă".

Intoleranța alimentară cuprinde efectele adverse ca reacții neimunologice, sau ca reacții imunologice nereaginice (McCarty P.E. și col., 1983).

În cazul intoleranțelor alimentare neimunologice reacțiile clinice pot fi determinate de deficite enzimatice care perturbă digestia și absorbția unor principii nutritive (exemplu : intoleranța la dizaharide). Cauzele acestor intoleranțe sînt diferitele agresiuni asupra mucoasei intestinale (infecțioase, toxice, parazitare) întîlnite frecvent în patologia digestivă a sugarului alimentat artificial. Alterarea histologică a mucoasei intestinale se însoțește în general și de creșterea permeabilității la alergenii proteici, determinînd situații mixte, de intoleranță și alergie alimentară, care, deși recunosc mecanisme patogenice diferite au ca modalitate principală de manifestare diareea cu evoluție trenantă descrisă ca *„sindrom postenteritic"* (Walker-Smith, 1983). În acest sindrom se asociază intoleranța secundară la lactoză, prin reducerea echipamentului enzimatic din marginea în perie a mucoasei intestinale, cu alergia la proteinele laptelui de vacă, urmare a creșterii transferului epitelial de macromolecule sensibilizante (fenomenul Herbst).

Din cauza dificultăților de delimitare exactă a granițelor dintre procesele de intoleranță și de sensibilizare alergică, din cauza faptului că nu se cunosc exact toate mecanismele prin care sînt mediate reacțiile imunologice din alergia la proteine și pentru că argumentele care permit dovedirea naturii alergice a fenomenelor sînt greu de reunit, se folosește mai frecvent termenul de intoleranță decît de alergie și în cazul sensibilizării la proteinele alimentare (Irène Yakobson, 1982).

Intoleranțele alimentare prin reacții imunologice nereaginice pot fi determinate de hipersensibilizări de tip II (citotoxică), de tip III (prin complexe imune circulante) sau de tip IV (mediată celular). Un exemplu îl constituie intoleranța la gluten (celiachia) unde sînt incriminate mai multe tipuri de sensibilizare.

Hipersensibilizarea de tip II este legată de acțiunea directă a anticorpilor citotoxici sau opsonizanți asupra celulelor nucleate. Acest tip de reacție nu a fost demonstrat *in vivo* la nivelul intestinului, dar în unele cazuri de diaree gravă, în special în prezența unui deficit de Ig A, s-a observat existența anticorpilor anticelule epiteliale.

Hipersensibilizarea de tip III se produce în prezența complexelor imune cu fixarea complementului seric. Activarea fracțiunilor complementului seric determină formarea factorilor chemotactici, modificări locale cu creșterea permeabilității capilare și apariția reacțiilor de tip exsudativ. În intestin, IgA poate activa complementul pe cale alternă.

Scanned with OKEN Scanner

Hipersensibilizarea de tip IV este mediată celular prin intervenția limfocitelor T cu eliberarea de limfokine cu acțiune toxică. Acest mecanism nu a fost demonstrat *in vivo* la om (Battandier-Arnaud, 1982).

8.3. Incidența alergiilor alimentare

Este variabilă în funcție de autori, de zona geografică, de metoda de studiu.

Vîrsta individului este un factor important pentru incidența, localizarea și caracterul manifestărilor alergice. Frecvența alergiilor alimentare este mai crescută la sugar, în raport cu alte vîrste ale copilului. Se consideră că cel puțin 10% din bolile atopice ale copilului sub 6 ani sînt de origine alimentară, față de 1—3% la copiii peste 6 ani și la adult (Bleumink E., 1979). În privința alergiei la proteinele laptelui de vacă, frecvența crește de la 1,9%, la sugarii fără atopie, la 22% în cazul sugarilor descendenți din părinți atopici (Langeland T., 1983).

În funcție de loturile studiate s-au descris reacții alergice față de proteinele alimentare pînă la 30% din sugarii studiați (Saarinen, 1979) și chiar pînă la 42% (Gerrard J. W., 1973).

8.4. Procesul de sensibilizare la proteinele alimentare

Mucoasa intestinală este în contact permanent cu cantități importante de antigeni de natură variabilă (microbiană, parazitară și mai ales alimentară). Traversarea mucoasei intestinale de către substanțele antigenice este în mod normal împiedicată de bariera intenstinală. Aceasta acționează atît prin degradarea chimică a compușilor alimentari, reducîndu-le antigenitatea, cît și prin apărarea imunitară locală, în care rolul principal revine IgA secretorii. Cînd aceste mecanisme sînt alterate, este posibilă sensibilizarea la antigenii alimentari prin mecanisme imunologice. Fenomenul de sensibilizare este foarte complex și numai în parte cunoscut. El cuprinde mai multe secvențe care, schematic, pot fi astfel prezentate : *a)* existența agresiunii antigenice ; *b)* depășirea barierei de apărare intestinală ; *c)* stimularea, sub acțiunea antigenului, a mecanismelor imunologice locale, cu sinteză de Ig E ; *d)* formarea anticorpilor Ig E în mastocite ; *e)* cuplarea anticorpilor Ig E cu antigenul în cauză și apariția simptomatologiei de tip alergic. Pentru ca succesiunea acestor etape să aibă loc este necesar să existe suficient material antigenic neprelucrat de digestia intestinală, care traversînt mucoasa să întîlnească anticorpii sau celulele reactive și din cuplarea lor să rezulte mediatorii chimici (sau alte reacții celulare) responsabile de manifestările unor organe pe care aceștia acționează. Un rol favorizant în declanșarea manifestărilor clinice îl are sensibilitatea crescută, determinată genetic, a unor organe țintă la acțiunea substanțelor farmacologic active ce se absorb prin mucoasa intestinală.

Alergia alimentară trebuie deosebită de reacțiile nespecifice și neimunologice care din punct de vedere clinic sînt identice sau foarte ase-

Scanned with OKEN Scanner

mănătoare cu cele alergice (reacții „de tip alergic"). Aceste reacții sînt provizoriu definite cu termenul de *pseudoalergie*.

Reacția pseudoalergică este de natură farmacologică, determinată în principal de consumul exagerat de alimente cu aport exogen de histamină (mediator chimic incriminat de altfel și în reacțiile imunologice) și de tiramină (derivată din tirozină). De asemenea, existența unor substanțe vasoactive ca ECFA (factori chemotactici eozinofilici ai anafilaxiei) pot genera tablouri clinice care mimează alergia alimentară.

Histamina sau *beta-imidazolyl — ethylamina* este formată prin decarboxilarea L-histidinei. Cea mai bogată sursă de histamină sînt mastocitele și bazofilele, existente în cantități mari în piele, tractul respirator și tractul gastrointestinal. Eliberată prin mecanisme imunologice sau neimunologice, histamina își exercită efectele pe celule și țesuturi prin activarea receptorilor terminali H_1 și H_2 de la suprafața celulelor. Răspunsurile sînt diferențiate, în funcție de stimularea selectivă sau combinată a acestor receptori. Astfel, activarea *receptorilor* H_1 determină contracția mușchilor netezi (exemplu : bronhoconstricție), creșterea permeabilității venulelor, prurit, sinteza prostaglandinelor, a GMP-ului cilic, creșterea motilității leucocitelor și medierea tipului III de hipersensibilizare (pe calea complexelor imune). Stimularea *receptorilor* H_2 produce creșterea secreției de acid gastric, de mucus, de AMP-ciclic, inhibarea mediatorilor eliberați de bazofile, deprimarea funcției limfocitelor T, inhibarea citotoxicității mediată de limfocite, deprimarea chemotaxiei leucocitare, inhibarea migrării eozinofilelor, acțiune cronotrop și inotrop pozitivă pe mușchiul cardiac. Activarea simultană a receptorilor H_1 și H_2 se însoțește de manifestări cutanate, (urticarie, roșeață) vasodilatație, hipotensiune, cefalee (Felicidad Cua-Lion, 1983).

Tiramina rezultată în lumenul intestinal din tirozină sub acțiunea tirozindicarboxilazei bacteriene, sau prin lipsă de catabolizare (ca în cazul prezenței inhibitorilor monoaminoxidazei), exercită un efect sensibilizant asupra mucoasei intestinale.

8.4.1. Antigenitatea proteinelor alimentare

Antigenii alimentari sau trofoalergenii, de natură proteică sau glicoproteică sînt prezenți în alimentele naturale de origine animală și vegetală. Greutatea lor moleculară variază între 20 000 și 40 000 daltoni. În general sînt stabili la variațiile de pH, la modificările de temperatură, la acțiunea enzimelor proteolitice.

Se consideră că fiecare aliment are partea sa de determinanți alergici (cu excepția laptelui uman). Puterea antigenică a fracțiunilor proteice din alimente este variabilă. Cei mai bine cunoscuți și studiați sînt antigenii din laptele de vacă, nu pentru că ar fi cei mai sensibilizanți, ci pentru că laptele este un aliment de larg consum, simptomatologia alergiei la lapte fiind cel mai bine studiată și singura întîlnită la sugar, în perioada alimentației exclusiv lactate. Din ce în ce tot mai multe cercetări atestă efectul alergizant, chiar mai puternic decît al laptelui, al unor alimente de natură animală (pește, ou) și vegetală (tomate, cacao, mazăre). Același aliment poate avea mai mulți determinanți alergici. Unii

Scanned with OKEN Scanner

din aceştia pot fi majori ca beta-lactoglobulina din lapte, ovomucoidul din albuşul de ou ; alţii sînt minori.

Reacţia alergică produsă de trofoalergeni după sensibilizare este de tip mediat, cu răspuns la cantităţi mici de alergen.

Prelucrarea termică, pasteurizarea, sterilizarea şi refrigerarea pot scădea antigenitatea unor substanţe proteice.

Puterea antigenică a unor proteine alimentare creşte prin formarea unor legături glicozidice, în contact cu hidrocarbonatele. Astfel beta-lactoglobulina laptelui de vacă este mai alergizantă prin incubaţie cu lactoza. Reacţiile fizico-chimice produse sub acţiunea agenţilor termici (conservarea prin căldură şi frig) cresc antigenitatea unor alimente prin încorporarea de fragmente N-glucozidice în complexul proteic (reacţia Maillard). Laptele de vacă îndelungat fiert, roşiile coapte, peştele prelucrat termic, devin mai alergizante prin acest mecanism.

8.4.1.1. *Trofoalergeni de natură animală*

Laptele de vacă are peste 20 de fracţiuni proteice, cea mai sensibilizantă fiind *beta-lactoglobulina,* urmată de *cazeină, alfa-lactoglobulină, serumalbumina bovină şi gammaglobulina bovină.*

Oul de găină conţine un alergen major, *ovomucoidul* şi mai mulţi alergeni minori *(ovoalbumina, conalbumina, ovoglobulina şi lizozimul).* Prin administrarea de ovoalbumină la copii cu malabsorbţie intestinală (din care 30% cu constituţie atopică), Dannaeus A. şi col. (1979) au constatat creşterea serică a acestei proteine la 2 ore după administrare. Concomitent titrul anticorpilor Ig E la ovoalbumină a descrescut semnificativ, indicînd formarea complexelor imune specifice. Efectele ovoalbuminei asupra mucoasei intestinale au fost studiate şi de N. Iyngkaran şi col. (1982) la un sugar de 5 luni 1/2 care a prezentat la 2 săptămîni de la introducerea oului în alimentaţie, vărsături, eritem generalizat şi somnolenţă. Simptomatologia se declanşa la 2 ore de la ingestie. Examenul histologic efectuat la vîrsta de 9 luni după o probă de încărcare cu ou a arătat, la un interval de 24 h, o atrofie vilozitară marcată, depleţia dizaharidazelor şi absorbţia redusă a xylozei. În ser s-a constatat scăderea complementului. Vaccinurile cultivate pe oul embrionat pot da reacţii alergice. S-a descris o sensibilitate încrucişată la proteinele din ouăle mai multor păsări.

Peştele. Sarcoplasma, reprezentînd 20—30% din ţesutul muscular conţine elemente sensibilizante care pot da reacţii încrucişate. Unele specii de peşte care conţin cantităţi mari de histamină pot determina reacţii pseudoalergice.

Crustaceele conţin proteine alergizante care pot determina reacţii diverse pînă la şoc anafilactic.

Carnea. Cea mai sensibilizantă este *carnea de porc.* Alergenii din ea sînt rezistenţi la prelucrarea termică. Produsele din carne, sub formă de mezeluri, afumături pot determina şi reacţii pseudoalergice prin cantităţile mari de histamină pe care le conţin. Serum-albumina din

carnea bovină este sensibilizantă și poate da reacții de tip încrucișat cu proteinele laptelui de vacă (Navarro, 1975). Mai au proprietăți sensibilizante, *carnea de oaie și vînatul.*

8.4.1.2. *Trofoalergenii de natură vegetală*

Sînt reprezentați de cereale, leguminoase și fructe.

Cerealele. Gliadina din glutenul făinei de *grîu, orz și secară* reprezintă o fracțiune alergizantă prin legăturile disulfhidrice intramoleculare. Izomerul alfa este un alergen major. Preparatele pe bază de cereale, parțial coapte, care conțin zahăr au risc crescut de sensibilizare prin formarea legăturilor glicozidice și prin constituirea unor particule ascuțite capabile să traverseze mucoasa intestinală prin fenomenul de persorpție descris de Valkheimer (Dumitrașcu D. și col., 1984). A fost descrisă alergia la făina de orez (Tedeschi A. și col., 1984).

Alergia alimentară la legume și fructe, descrisă de Tuft și Blumstein în 1942, constituie un capitol de actualitate, cu interferențe în patologia respiratorie, cutanată și mai puțin digestivă.

Lanțurile hidrocarbonate prezente în glicoproteinele din alimentele vegetale constituie determinanți alergici (Bessot J. C. și col., 1985).

Leguminoasele. Cele mai puternic sensibilizante sînt *soia, mazărea și fasolea.* De asemenea, din familia umbeliferelor, *morcovul, țelina, chimenul, mărarul* sînt sensibilizante. Proteina vegetală din soia poate determina sensibilizarea la sugar în cazul folosirii făinurilor pe bază de soia și la copil prin folosirea produselor de carne (mezeluri), în care este incorporată și soia. S-a descris o sensibilizare încrucișată cu proteinele din laptele de vacă.

Din familia solanaceelor, *roșiile și cartoful* sînt recunoscute pentru potențialul alergic. *Roșiile* conțin antigeni completi, rezistenți la acțiunea enzimelor intestinale și la prelucrarea termică și antigeni incompleți (haptene), sub formă de pigmenți carotenoizi. Se pot produce reacții încrucișate între antigenii din roșii și cartofi.

Ridichiile, hreanul și muștarul (familia crucifere) dau alergie de tip imediat prin izocianații rezultați din digestie, alergie de contact (hreanul) și chiar șoc anafilactic (muștarul).

Fructele. Citricele (*portocale, greap*-uri) conțin în coajă și miez substanțe din grupul terpenelor care pot acționa antigenic. Ele activează aftele bucale. *Bananele* pot da alergie de tip imediat. *Merele* conțin substanțe cu efect antigenic tranzitoriu (dispar în 48 h prin depozitare la temperatura de 4°C). S-au descris alergii la piersici, la cireșe și la arahide.

Alergia alimentară la legume și fructe este mai frecvent întîlnită la sexul feminin, la indivizii sensibili la polenuri și la cei cu titruri specifice crescute de Ig E pentru polenuri (polisensibilizare). Au fost semnalate alergii asociate la mere și la polenul de mesteacăn, la țelină și la polenul de mesteacăn.

Mecanismul prin care se produc accidentele alimentare asociate cu alergia polenică este probabil reaginic, mediat de Ig E. Pentru explicarea acestor asocieri au fost emise mai multe ipoteze (Bessot J. C. și col., 1985) ca : *a)* stimularea degranulării mastocitare prin lecitinele prezente atît

Scanned with OKEN Scanner

în fructe și legume cît și în polenuri ; *b)* producerea unor reacții între fracțiunea alergică (lanțul lateral gluco-protidic din legume și fructe) și Ig E specifice ; *c)* existența unor alergeni sau fracțiuni comune prezente în unele fructe, legume și unele polenuri. Tabloul clinic în cazurile de polisensibilizare este dominat de pruritul buco-faringian și edemul buzelor. Rareori s-au semnalat dureri abdominale și diaree. Se asociază manifestări respiratorii (rinită, rinoconjunctivită, astmul) și/sau semne cutanate (urticaria, edemul Quincke). Simptomele apar după consumul legumelor și fructelor crude. *Prepararea culinară scade sau suprimă puterea alergenică.*

Unele fructe (fragii) declanșează eliberarea de histamină, producînd pseudoalergeni alimentari care pot favoriza traversarea mucoasei intestinale de către macromoleculele antigenice.

Ciocolata poate da reacții pseudoalergice prin conținutul în tiramină.

În afara trofoalergenilor animali și vegetali, alimentele pot contribui la formarea de alergeni noi în intestin, prin acțiunea enzimelor bacteriene asupra proteinelor. Acești produși alergizanți neoformați determină reacții de tip întîrziat. În prezența lor nu se constată Ig E specifice față de alimentul nativ.

Pe substratul alimentar se pot dezvolta în condiții favorabile levuri, mucegaiuri, capabile să determine alergii fungice. Prezența unor aditivi chimici în alimente constituie o cauză citată de sensibilizare a organismului. (Tabel 18).

Tabelul 18

Principalele surse de alergeni alimentari
(după Dumitrașcu D., 1984)

Trofoalergeni de origine animală :
- — carnea de porc, de oaie, de vită
- — peștele
- — vînatul
- — crustaceele
- — ouăle
- — laptele și derivatele

Trofoalergeni de origine vegetală :
- — cereale și derivate (grîu, secară, porumb)
- — legume (soia, țelina, roșiile, cartofii, mazărea, spanacul, ceapa, mărarul)
- — fructele (portocale, greap-uri, fragi, zmeură, coacăze)
- — condimente (piper, muștar, hrean)
- — altele (ciuperci, cafea, cacao, vin)

Alergeni fungici

Alergeni de origine chimică (aditivi alimentari)

8.4.2. Mecanismele de apărare ale tractului intestinal

La contactul cu proteinele alimentare heterogene, provenite din mediul exterior, intestinul reacționează prin două mecanisme principale de diminuare, sau anulare, a antigenității substanțelor străine. Primul este reprezentat de procesele chimice intraluminale care se finalizează cu di-

gestia proteinelor pînă la aminoacizi și polipeptide care sînt apoi absorbite. Al doilea mecanism de apărare este sistemul imun complex, tubul intensinal avînd o dotare dintre cele mai bogate cu celule imunocompetente. Acestea se prezintă sub forma unui țesut difuz, dispus în corion, sau sub formă de „agregate" în plăcile Peyer, apendice și ganglioni mezenterici. Se apreciază că în corion există aproximativ 400 000 plasmocite/mm^3 (la adult). Spre deosebire de alte țesuturi limfoide sistemice (splină, ganglioni, măduvă) în care predomină plasmocitele secretoare de Ig G, în corionul intenstinal 80% din plasmocite secretă Ig A, 15% Ig M și 5% Ig G (Brandtzaeg P. și col., 1976). În sucul intestinal Ig A are o concentrație înaltă, de 5—35 mg/100 ml, Ig G fiind de 1 000 de ori mai scăzută (Bernier J. J. și col., 1973).

Sistemul imunitar al mucoasei intestinale se supune caracteristicilor generale ale răspunsului imunologic al organismului, care sînt : *a)* menținerea identității biologice prin capacitatea de a distruge tot ceea ce nu-i este propriu, în cazul pătrunderii substanțelor străine în organism ; *b)* recunoașterea specifică a determinanților antigenici, în special de natură proteică ; *c)* memorizarea structurii acestor determinanți antigenici prin sistemul imun (Douet M., 1985).

Antigenii care au scăpat de bariera intestinală sînt reținuți de ficat unde sînt neutralizați în celulele Kupffer. Dacă, trecînd și de această barieră ajung în circulația sanguină, antigenii declanșează reacții sistemice cu formare de anticorpi specifici.

8.4.2.1. *Digestia antigenului proteic* (bariera chimică)

Sub acțiunea enzimelor proteolitice, conținutul lumenului intestinal cuprinde, după mai multe ore de la ingestia alimentelor, un amestec de peptide și aminoacizi. Dimensiunea peptidelor este evaluată cu probabilitate la 2—6 aminoacizi reziduali. Se crede că în marginea în perie a mucoasei intestinale se completează digestia peptidelor pînă la stadiul de 2—3 aminoacizi reziduali, sub influența oligopeptidazelor și proteazelor pancreatice absorbite de microvili (Peters T. J., 1973, Kim Y. S. și col., 1974). Chiar dacă unele oligopeptide mai păstrează parțial proprietatea antigenică, utilizarea lor rapidă și completă în cadrul proceselor metabolice le suprimă acest caracter.

La procesul de diminuare a agresiunii antigenice mai contribuie : *a)* aciditatea gastrică, prin degradare directă a unor substanțe chimice și posibil prin realizarea unui pH optim pentru acțiunea unor enzime digestive ; *b)* secreția de mucus, prin înglobarea și eliminarea antigenilor și a complexelor antigen-anticorp ; *c)* peristaltismul intestinal care grăbește eliminarea particulelor heterogene.

În situațiile în care este redusă capacitatea de digestie proteică există riscul acumulării de macromolecule cu proprietăți antigenice. Aceste molecule pot fi absorbite în condiții de permeabilitate crescută a mucoasei intestinale, situație existentă la nou-născut și mai ales la prematur.

Stress-ul hiperosmolar din lumenul intestinal reprezintă un factor favorizant de absorbție a macromoleculelor proteice (Cooper și col., 1978).

Scanned with OKEN Scanner

Alterări structurale ale mucoasei intestinale prin gastroenterite acute, malnutriție și alte afecțiuni gastrointestinale măresc permeabilitatea față de antigenii alimentari. Traversînd bariera chimică antigenii ajung în contact cu prima barieră imunologică a mucoasei intestinale, reprezentată în principal de imunoglobulinele A secretorii (IgAs).

8.4.2.2. *Bariera imunologică a mucoasei intestinale*

Se compune din mai multe elemente : *a)* Ig A secretorii, strîns legate de glicocalix, realizînd împreună cu Ig M un veritabil fileu care reține antigenii ; *b)* sistemul de recunoaștere a antigenilor reprezentat de plăcile Peyer din corionul mucoasei intestinale, sistem care prin monitorizarea răspunsului imun declanșează sinteza de Ig As de către plasmocite ; *c)* Teliolimfocitele și mastocitele care reprezintă sistemul de apărare cu mediație celulară.

8.4.2.2.1. Ig A secretorie (Ig As) sintetizată de plasmocitele din corion. Sub formă de molecule dimerice, formate din doi monomeri de Ig A atașați printr-o piesă joncțională (sintetizată de epiteliul intestinal). Ig A se unește, cînd traversează mucoasa spre lumen, cu o piesă secretoare (s), devenind Ig A secretoare (Ig As). Din punct de vedere fizic, este (Ig A_2)-Sc-J, în care Sc = piesă secretoare, J = piesă de joncțiune.

Pe lîngă multiplele acțiuni recunoscute ale Ig As, ca limitarea absorbției bacteriilor, neutralizarea virusurilor, inhibarea Ig A_1 proteazelor, activarea complementului pe cale alternă, i se atribuie și rolul de inhibare a absorbției de antigeni alimentari. Împreună cu Ig Ms, Ig As realizează un veritabil „tapet antiseptic" la suprafața mucoasei intestinale (Heremans Y. F., 1974). Acțiunea Ig As asupra antigenilor alimentari este favorizată de prezența glicocalix-ului și a mucusului. Glicocalixul (mucoproteină de structură) aflat la suprafața microvilozităților enterocitare, asigură aderența Ig As la epiteliul intestinal. Mucusul dispune Ig As în strat monomolecular, împiedicînd contactul antigenului cu enterocitul. În plus, Ig As au proprietatea de a capta antigenii specifici care sînt distruși sub acțiunea enzimelor intestinale.

8.4.2.2.2. Plăcile Peyer reprezintă un sistem supresiv denumit și „Gut Associated Lymfoid Tissue" (GALT). Acest sistem este sediul unde se inițiază sinteza de Ig As. La individul nesensibilizat, plăcile Payer fac parte din prima linie de apărare imunologică. Ele sînt formate din foliculi limfatici care conțin limfocite B, separate prin septuri de limfocite T. Aproximativ 85% din limfocitele B generează lanțuri alfa destinate producerii de Ig A. Plăcile Peyer sînt acoperite cu un epiteliu format din celule specializate, cu microvilozități puține, denumite celule M (M = membrană) *(fig. 42)*. Ele au rol în captarea antigenilor și inducerea unor reacții imunologice specifice : Contactul antigenului alimentar cu celulele M determină stimularea unei clone de limfocite B care este specificată genetic pentru sinteza de Ig A. Limfocitele, marcate de structura antigenului suferă un proces de transformare limfoblastică, migrează în ganglionii mezenterici unde se maturează. De aici, sub formă de plasmoblaști ajung în canalul toracic și circulația sistemică (fenomenul Homing). Cu circulația sanguină revin în corionul mucoasei intestinale, unde

Fig. 42 — Foliculi limfoizi proeminînd în lumenul intestinal, înconjurați de vilozități. Epiteliul folicular este alcătuit din celule „M", cu microcreste și vilozități puține. Microscopie de baleiaj (Owen R., 1974)

plasmocitele maturate, cu durată de viață de aproximativ 5 zile, generează Ig A. Acestea devin, în drumul către suprafața mucoasei intestinale, Ig As *(fig. 43)*. Numai o parte din imunoblaștii formați participă la circuitul descris, majoritatea fiind mobilizați la contacte antigenice ulterioare.

Plăcile Peyer conțin și zone cu limfocite capabile, sub acțiunea antigenului, să secrete Ig E, după o prealabilă migrare în ganglionii învecinați. În plăcile Payer există de asemenea celule T „comutatoare" („switch cells") care permit transformarea limfocitelor purtătoare de Ig M în limfocite purtătoare de Ig A. Acestea din urmă, sub acțiunea unor celule T auxiliare, se transformă în plasmocite secretoare de Ig A. Aceste schimbări sînt stimulate de prezența antigenilor. Nu se constată celule formatoare de Ig G.

Imunoglobulinele sintetizate pe plan local și cele rezultate în urma circuitului imunologic complex, indus de prezența antigenilor sînt transferate în final epiteliului intestinal prin intermediul unor receptori ai acesteia pentru polimeri Ig A și Ig M. Celulele epiteliale învelesc aceste imunoglobuline și după unirea cu piesa secretoare se produce revărsarea lor în lumen, prin proces de pinocitoză inversă.

Ig E sînt probabil împinse în lumen prin polul apical al vilozităților intestinale, odată cu descuamarea celulelor eritrocitare.

.8.4.2.2.3. T e l i o l i m f o c i t e l e ș i m a s t o c i t e l e au rol în apărarea imunologică locală ; R Teliolimfocitele sînt limfocite interepiteliale, situate între membranele laterale a două enterocite. Cele două forme sub care se prezintă, granuloasă și negranuloasă sînt probabil etape evolutive ale unui singur tip celular. Maturația lor ar fi influențată de celulele T.

Scanned with OKEN Scanner

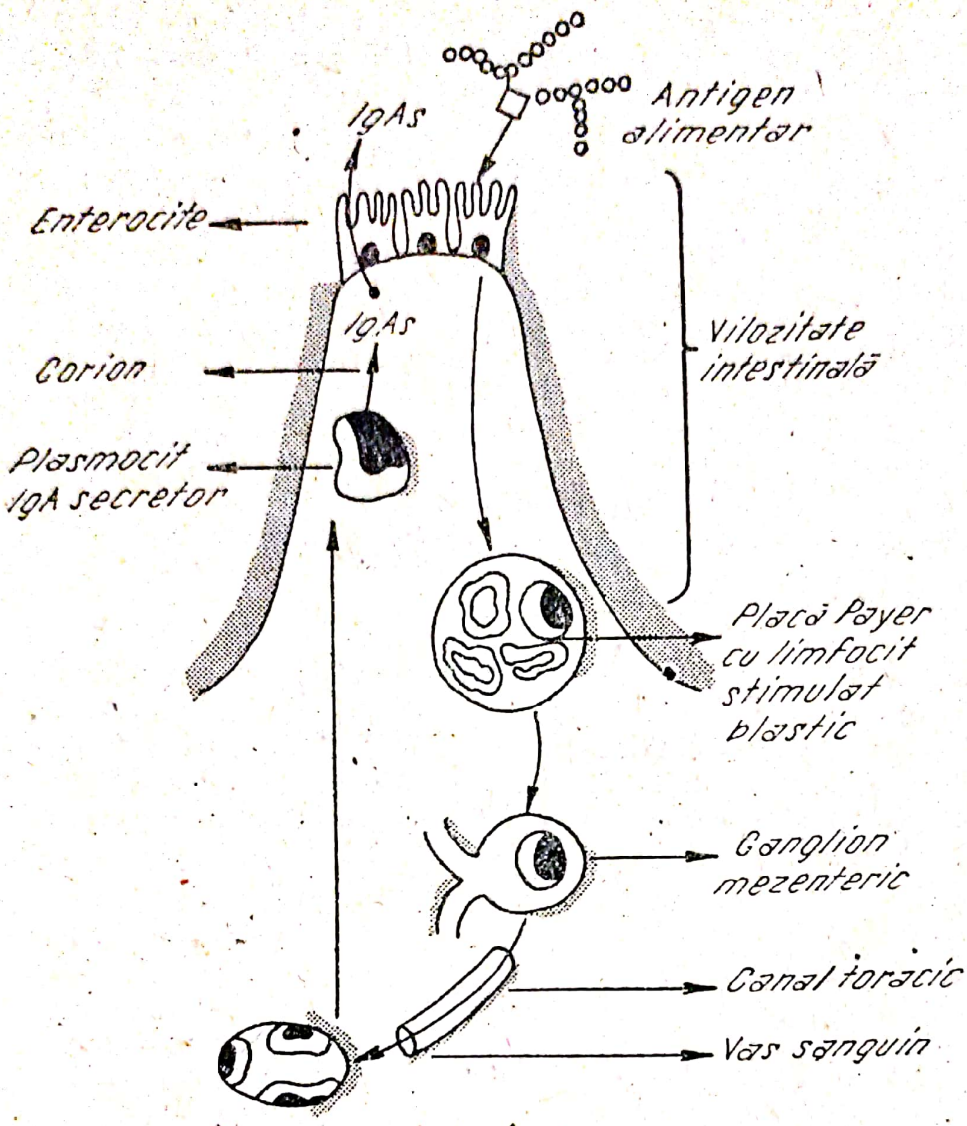


Fig. 43 — Acțiunea imunogenă (stimularea IgAs) a proteinelor alimentare

Mastocitele, în număr aproximativ de 180/mm^2 au proprietatea de a se degranula în prezența anticorpilor Ig E. Prin degranulare se eliberează mediatori chimici cu efect chemotactic asupra eozinofilelor și neutrofilelor, implicate în procesele locale de apărare. Concomitent se eliberează substanțe vasoactive de tip histaminic. La indivizii sensibilizați rolul de apărare poate fi depășit de acțiunea toxică a substanțelor eliberate asupra mucoasei intestinale.

In concluzie, absorbția antigenilor alimentari prin mucoasa intestinală este anihilată de existența Ig As. Sinteza de Ig As specifice se face la contactul cu antigenii alimentari, prin stimularea limfocitelor din plăcile Peyer. Limfocitele suferă un proces de transformare limfoblastică și apoi plasmoblastică în ganglionii mezenterici. Cu circulația sanguină, plasmoblaștii revin în corionul mucoasei intestinale sub forma plasmoci-

telor mature, generatoare de Ig A. Incărcate cu componenta secretorie Ig As ajung la suprafața mucoasei intestinale unde blochează efectul de pătrundere a antigenului în enterocit.

8.4.2.3. *Sistemul enterocitar de distrugere a antigenilor*

Dacă procesul de digestie și acțiunea Ig As nu au reușit să excludă antigenii proteici, aceștia, acumulați pînă la o concentrație critică, pătrund printr-un proces de pinocitoză în celula enterocitară. Vezicula conținătoare de antigeni poartă denumirea de *fagozom*. Fagozomii migrează în centrul enterocitului, confluează și ajung în lizozomi cu care se contopesc, formînd *fagolizozomii*, unde se desăvîrșește degradarea antigenilor. Cantități mici de antigeni pot scăpa acestui proces, ajung la baza celulei și prin exocitoză (proces invers pinocitozei) trec în spațiile intercelulare. Preluate de macrofage și plasmocite, fracțiunile antigenice sînt transportate pe calea venei porte la ficat.

8.4.2.4. *Bariera hepatică*

Ajunși la ficat antigenii pot suferi un ultim proces de degradare în sistemul reticulohistiocitar (celulele Kupffer). Ineficiența acestei bariere face ca antigenii să intre în circulația sanguină și să determine răspunsuri sistemice *(fig. 44)*.

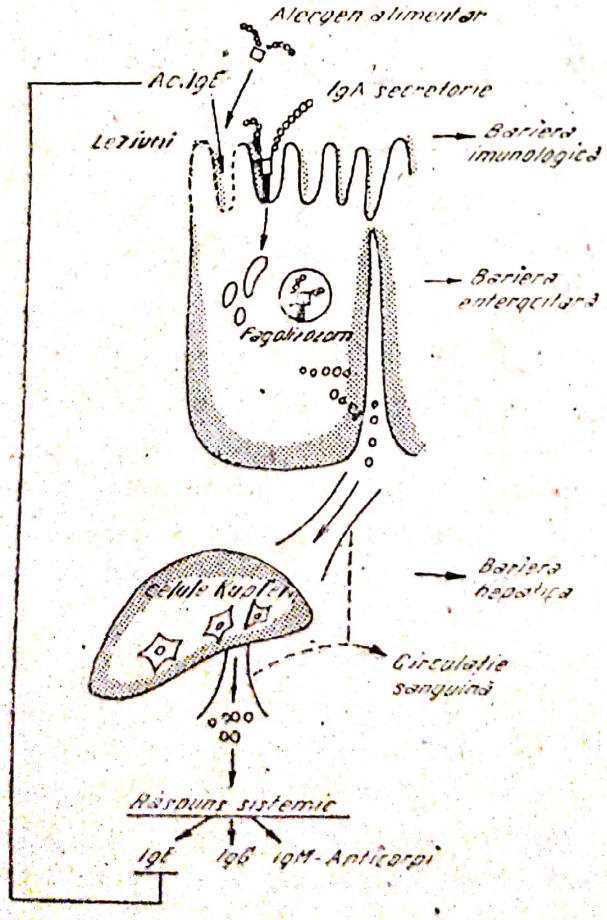


Fig. 44 — Reacții imunologice în alergia alimentară (modificată după Freed D. I., 1977)

8.4.3. Răspunsul imun sistemic la antigenii proteici

Răspunsul sistemic umoral la prezența antigenilor alimentari în circulația sanguină se face prin sinteza de anticorpi de tipul Ig A, Ig G și Ig M, iar la sugarii cu predispoziție atopică prin sinteză crescută de Ig E.

Anticorpii Ig A și Ig M se găsesc în ser și se elimină prin fecale (precipitine, hemaglutinine). Acești anticorpi sînt capabili să formeze, cu antigenii specifici, complexe imune atît în ser cît și în mucoasa intestinală. Complexele imune pot activa sistemul complementului, cu stimularea unor factori anafilactici și chemotactici. Desfășurarea etapelor următoare nu este bine cunoscută. Se știe că unul din rezultatele finale ale sensibilizării sistemice este alterarea enterocitelor la contactele ulterioare cu proteinele alimentare. Se poate presupune că proteina alimentară fixată pe enterocit constituie o țintă specifică pentru celulele T ucigașe, sau că declanșează o reacție de tip reaginic, sau de tip Arthus, cu apariția leziunilor intestinale.

Precipitinele și hemaglutinele se întîlnesc în concentrații crescute în malabsorbția indusă de proteinele laptelui de vacă, în enteropatia exsudativă, anemia feriprivă, hemoragiile digestive, unele boli pulmonare, moartea subită și neașteptată la sugar.

Răspunsul sistemic cu formare de anticorpi nereaginici nu se corelează în totdeauna cu manifestările clinice de boală.

În cazul predispoziției atopice răspunsul sistemic la proteinele alimentare se face prin sinteză crescută de IgE. S-au descris valori crescute de IgE și în sîngele cordonului ombilical traducînd o sensibilizare intrauterină, IgE netraversînd bariera placentară (Monoret Vautrin, 1985). În aceste cazuri nivelele sanguine de IgE au valoare predictivă de probabilitate pentru dezvoltarea unei boli atopice în cursul copilăriei. Dacă la naștere nivelul IgE în cordonul ombilical este mai mare de 0,5 u/ml, riscul de a face o boală alergică este de 5%. Acest risc ajunge la peste 50% dacă valorile serice de IgE cresc peste 20 u/ml la vîrsta de un an. Expunerea timpurie a acestor sugari la antigeni alimentari crește sinteza de IgE care sensibilizează mastocitele din tractul gastrointestinal, aparatul respirator și piele. Nivelele serice de anticorpi IgE față de alimente nu reflectă în mod necesar nivelele prezente în mucoasa intestinală și piele.

Purtătorii de IgE care fac alergie la un aliment sînt susceptibili de a o face și la alte alimente.

8.4.4. Factori care influențează sensibilizarea la proteinele alimentare

8.4.4.1. *Permeabilitatea crescută a mucoasei intestinale*

Mucoasa intestinală a nou-născutului absoarbe mai rapid antigenele intacte, decît mucoasa intestinală a copilului mare și adultului. Fenomenul de permeabilitate crescută este asociat cu creșterea procesului de pinocitoză macromoleculară (probabil ca fenomen rezidual al absorbției

Scanned with OKEN Scanner

intestinale din perioada intrauterină) și cu imaturitatea proteolizei lizozomale intraeritrocitare. La creșterea permeabilității intestinale contribuie și absența plasmocitelor secretoare de IgA în mucoasa intestinală a nounăscutului și sugarului mic. Aceste aspecte sînt mai pregnante la prematuri.

Tipul de alimentație în primele luni de viață joacă un rol important în ilustrarea acestor particularități funcționale ale mucoasei intestinale. Astfel în cursul alimentației artificiale cu lapte de vacă sau cu formule de soia în care aportul de proteine heterogene este crescut, nivelele de aglutinine serice au fost cu atît mai mari cu cît vîrsta sugarului a fost mai mică (Eastham E. J. și col., 1978).

La nou-născutul alimentat la sîn, anticorpii IgG transmiși de la mamă și IgAs prezente în laptele matern fixează fracțiunile antigenice (de orice natură) împiedicînd propagarea lor către sistemele imune. Prin aceasta se consideră că laptele uman previne sensibilizarea la antigenii alimentari în primele luni de viață.

Un rol în gradul de permeabilitate intestinală la sugar îl are terenul ereditar, find crescută în cazul atopiei.

Leziunile mucoasei intestinale din cursul gastroenteritelor acute, malnutriției și altor boli gastrointestinale în care există un *stress* osmolar și intoleranță dobîndită la dizaharide, sporesc transferul antigenelor alimentare prin mucoasa intestinală a sugarului.

8.4.4.2. *Alterarea capacității de imunotoleranță intestinală*

După vîrsta de un an permeabilitatea la antigenele alimentare și răspunsul sistemic imun față de acestea scade progresiv, fenomen definit ca *toleranță imunologică*. Concomitent, titrurile de anticorpi la imunoglobulinele stimulate de antigenii alimentari se reduc. Este probabil ca apariția capacității de toleranță cu vîrsta, să fie consecința dezvoltării celulelor T supresoare, ca urmare a expunerii continue la alergenii alimentari în prima copilărie (Eastham E. J. și col., 1979). La copiii cu predispoziție atopică, pusă în evidență prin teste de sensibilizare, se constată că reactivitatea imunoglobulinică se menține (May și col., 1977). Se crede că acești copii nu dezvoltă starea de imunotoleranță constatată la indivizii nealergici.

Scăderea capacității de toleranță ar putea explica prezența anticorpilor față de proteinele laptelui în boli ca lupusul eritematos diseminat, sindromul Wiskott-Aldrich, deficitul de IgA (Barett D. J. și col.; Buckley R. H. și col., 1969).

8.4.4.3. *Deficitul de sinteză a IgA*

Numeroase observații atestă modificarea activității imunologice la indivizii cu deficit de IgA. Precipitinele la lapte și complexele imune circulante sînt prezente la 50—75% din acestea. Sinteza scăzută de IgA contribuie la creșterea permeabilității mucoasei intestinale față de antigenele alimentare. La copil această stare este observată în maladiile alergice,

Scanned with OKEN Scanner

boala celiacă, stările autoimune, în care se constată valori crescute ale anticorpilor IgG și IgM circulante, sintetizate la stimularea antigenică alimentară.

La nou-născuții cu predispoziție genetică pentru atopie depresia biosintezei de IgA secretorie a fost pusă pe seama unui deficit tranzitor de celule T.

8.4.5. Diagnosticul alergiei alimentare

Stabilirea diagnosticului pozitiv de alergie la o proteină alimentară reprezintă rezultatul confruntării datelor anamnestice cu semnele clinice și investigațiile paraclinice.

8.4.5.1. *Tabloul clinic* sugestiv prin manifestările clinice digestive și/sau extradigestive se încadrează în diagnosticul de alergie alimentară numai după ce efectuarea unei anchete familiale și personale, în legătură cu relația dintre alergenul incriminat și declanșarea simptomatologiei, furnizează date concludente. Un rol important îl are *reproductibilitatea* manifestărilor clinice cu ajutorul testelor de provocare și dispariția lor prin suprimarea alimentului alergizant.

În cazul sensibilității reaginice, mediată de IgE simptomatologia apare imediat, pînă la cîteva ore de la ingestia alimentului. Semnele digestive sînt reprezentate de vărsături și diaree. Manifestările cutanate sînt de tip urticarian iar cele respiratorii sînt dominate de astm. Uneori semnele clinice se declanșează brutal sub forma unei reacții anafilactice. Durata acestor modificări este de scurtă durată, uneori de cîteva ore. Într-un studiu efectuat pe 150 de observații, Moneret-Vautrin și col. (1985) au găsit o frecvență crescută a tulburărilor funcționale intestinale și cutanate (Tabel 19).

Tabelul 19

Frecvența simptomelor în alergia alimentară (150 cazuri)

(D. A. Moneret-Vautrin și col., 1985)

Șoc anafilactic	7,6%
Urticarie și edem Quincke	72,5%
Rinită asociată	22,9%
Criză de astm	25,1%
Cefalee	13%
Eczemă constituțională	22,1%
Aftoză bucală	6,36%
Tulburări funcționale intestinale	70%

8.4.5.2. *Investigațiile paraclinice*

Neexistînd teste specifice pentru diagnosticul de certitudine, în alergiile alimentare se folosește o gamă largă sau o succesiune de investigații, efectuarea unora depinzînd de rezultatele pozitive sau negative ale pre-

cedentelor. Multe dintre ele au valoare de cercetare, nefiind la îndemîna clinicianului.

8.4.5.2.1. Eozinofilia constatată pe frotiul sanguin și nazal este favorabilă dignosticului, dar este prezentă numai în 40% din cazurile cu manifestări gastrointestinale.

8.4.5.2.2. Testele cutanate la diferiți alergeni alimentari sînt puțin fiabile, mai ales în formele gastrointestinale. Practicate sub formă de scarificare *(prick)* sau injecții intradermice, ele se bazează pe principiul că anticorpii sensibilizează pielea și se fixează pe mastocitele tisulare. Prin injectarea antigenului se produce interacțiunea cu anticorpi specifici, rezultînd eliberarea de mediatori mastocitari de tipul histaminei. Sub acțiunea acestora apare un eritem papulos.

Practicarea testelor cutanate nu este lipsită de riscuri (se poate exacerba sensibilizarea). În plus, interpretarea corectă a rezultatelor este împiedicată de numeroși factori ca variațiile de sensibilitate cutanată, bolile de piele, utilizarea de alergeni nestandardizați, folosirea concomitentă a unor medicamente antihistaminice.

8.4.5.2.3. Biopsia intestinală are o valoare interpretabilă în funcție de entitatea studiată. În cele mai multe alergii alimentare fragmentul de mucoasă intestinală examinat la microscopul optic arată alterări minime, făcînd inutil examenul histopatologic. În enteropatia produsă de proteinele laptelui de vacă biopsia intestinală constituie un element de diagnostic după părerea majorității autorilor. Pe lîngă leziunile de atrofie vilozitară se constată o creștere a plasmocitelor secretoare de IgE și IgM și a mastocitelor degranulate în corionul mucoasei, precum și o depunere de complement în membrana bazală a enterocitelor.

8.4.5.3. *Teste imunologice*

Determinarea în ser a *anticorpilor nereaginici* (IgG, IgM) la proteinele alimentare nu este utilă pentru diagnostic, creșterea lor neavînd un caracter specific. De asemenea, nivelul crescut al IgA din ser nu este concordant cu leziunile mucoasei intestinale.

8.4.5.3.1. Complementul seric și fracțiunile sale (C_3 și C_4) sînt scăzute la aproximativ 30% din cazuri, în timpul manifestării clinice a alergiei alimentare și în timpul testului de provocare (Savilhati, 1973). Cu ajutorul fracțiunii C_{1Q} (fracțiunea care inițiază activarea complementului) se realizează testul de legare a complexelor IgG și IgM în serul uman, care sînt ulterior identificate cu anticorpi specifici marcați.

8.4.5.3.2. Decelarea complexelor imune legate de receptori specifici se poate realiza prin *testul cu celule fixatoare Raji (Raji cell binding)*, care sînt limfocite umane derivate din limfoame, avînd numeroși receptori pentru fracțiunile complementului (C_{1Q} C_3b, C_3d, IgG-Fc). După incubarea celulelor Raji în serul pacientului, anticorpii IgG, sau Staph A marcați, identifică complexele imune legate de receptorii specifici prin intermediul fracțiunilor complementului.

De o utilitate crescută pentru diagnosticul de alergie alimentară (reaginică) sînt testele de cuantificare a IgE.

Scanned with OKEN Scanner

8.4.5.3.3. Testul radioalergosorbent (RAST). Folosit de peste 20 de ani, RAST măsoară nivelul de IgE specifice pentru un antigen incriminat. Cu alte cuvinte, RAST identifică antigenul responsabil de simptomele unei alergii de tip imediat, în măsura în care anticorpii specifici constiuie proba unei sensibilizări la antigenul corespondent. Imunoglobulinele specifice sînt puse în evidență prin anti-IgE marcați cu izotopi radioactivi. Nivelul de IgE din serul testat este determinat prin citirea unei curbe standard pentru care radioactivitatea de referință corespunde unor eșantioane etalon (Douet M., 1985). Sensibilitatea testului este de 97% dar nu întotdeauna nivelul IgE specifice este concordant cu *tabloul* clinic (se pot observa forme la o cantitate neglijabilă de anticorpi). Testul negativ nu exclude patogenia reaginică a sensibilizării la proteinele alimentare (McCarty P. E., 1983).

În funcție de nivelul IgE specifici detectați există 5 clase (Tabel 20).

Tabelul 20

Rezultatele testului RAST
(Douet M., 1985)

Clasa	Nivel Ig E specifici	P.R. u/ml
4	foarte crescut	17,5
3	crescut	3,5—17,5
2	moderat	0,7—3,5
1	slab	0,35—0,7
0	nedetectabil	0,35

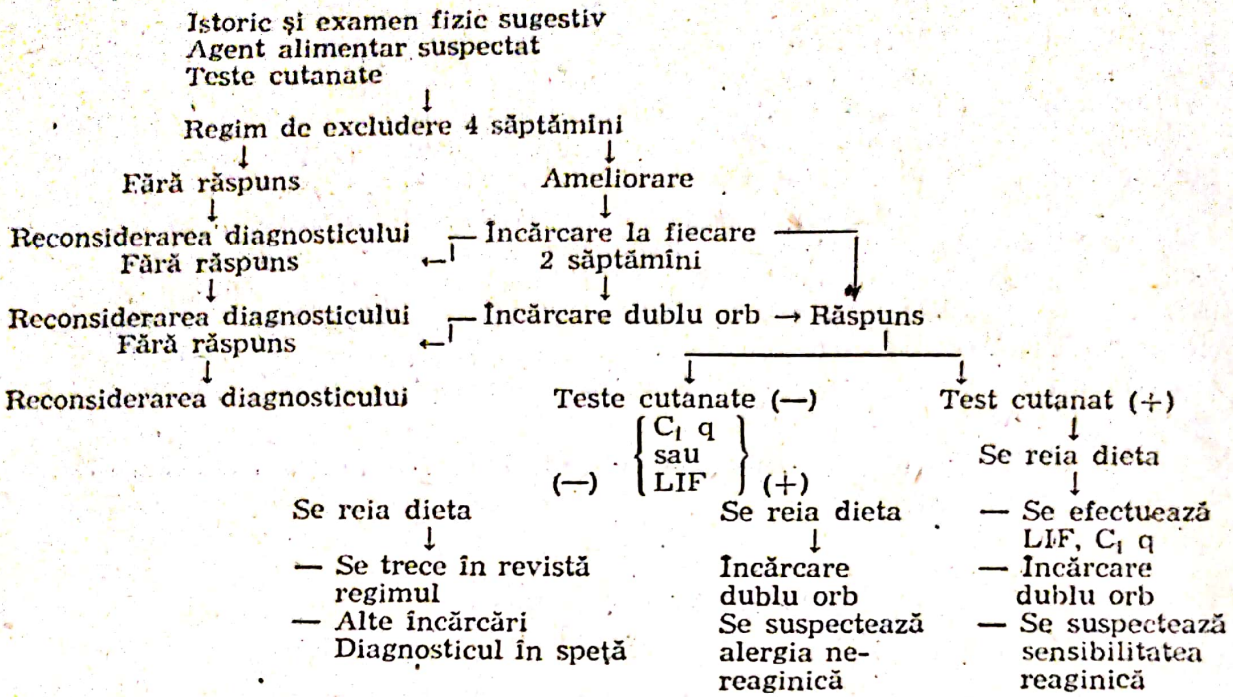
Între rezultatele RAST și ale testului clinic de provocare (prin administrarea proteinei) există o corelare pozitivă de 80—90%. De aceea în stabilirea diagnosticului etiologic al unei alergii, RAST nu este obligatoriu dacă testul de provocare este pozitiv. În 29% din cazurile cu RAST negativ se constată teste de provocare ușor pozitive la concentrații relativ crescute de antigen.

Ținînd seama de aceste aspecte, în cazurile în care testul de provocare este periculos sau imposibil de realizat, poate fi înlocuit cu succes de RAST.

Necesitatea restrîngerii utilizării materialelor radioisotopice și costul crescut al acestei tehnici a determinat introducerea unor noi metode, imuno-enzimatice care folosesc fluorescența în cuantificarea IgE.

8.4.5.3.4. Testul fluoro-alergo-sorbent pentru IgE (IgE FAST) a fost folosit începînd din 1981. Această tehnică are particularitatea să folosește anticorpi monoclonali anti IgE pentru măsurarea IgE totală și IgE specifică față de un alergen din serul uman, cu obținerea rezultatelor în 2 și respectiv 6 ore. Rezultatele exprimate în unități internaționale de IgE/ml sînt comparabile cu cele ale RAST. Nivelele peste 0,1 u.i./ml se corelează perfect cu istoricul și simptomele de boală alergică (Halpern G. M. și col., 1985).

Scanned with OKEN Scanner



Legenda :

C_1 q = fracțiune a complementului
LIF = Factorul de inhibiție leucocitară

Fig. 45 — Protocol de evaluare a sensibilității la alimente (Mc Carty P. E., 1983)

Intrucît testele perfecționate de depistare a alergenilor alimentari prin intermediul răspunsurilor imunologice sînt greu accesibile în practica medicală, diagnosticul clinic în alergiile alimentare se bazează în principal pe raționamentul clinic, pe anamneză și istoricul familial, pe examenul fizic, pe testele de provocare și în măsura posibilităților pe testele imunologice (fig. 45).

8.4.6. Prevenirea alergiilor alimentare

Frecvența crescîndă cu care sînt semnalate alergiile alimentare tendința de repetitivitate și dificultatea sau ineficiența unor tratamente medicamentoase face necesară orientarea către măsurile de prevenire a acestor stări.

Strategia de prevenire a alergiilor alimentare se referă la regimul alimentar al mamei în ultimul trimestru de sarcină și la alimentația sugarului. După Hamburger (1984) aceste măsuri cuprind :

— suprimarea suplimentării alimentației gravidei cu lapte, ouă, produse care conțin arahide, sau alte alimente la care sînt sensibile. Evitarea excesului alimentar în special cu produse pe bază de grîu, soia, pește, ciocolată. Cu acest regim este necesară o suplimentare cu 500 mg de calciu de două ori pe zi. Se apreciază că cel puțin 30% din sugarii care prezintă colici devin asimptomatici după excluderea laptelui de vacă din alimentația mamei (Yakobson și Lindberg, 1978 ; Evans, 1981) ;

— alăptarea la sîn să se facă pînă la cel puțin vîrsta de 6 luni.

— evitarea în alimentația sugarului a suplimentării cu lapte de vacă sau cu formule pe bază de soia. Dacă suplimentarea este necesară, să se utilizeze preparate cu hidrolizate de cazeină ;

— introducerea tardivă a alimentelor solide, după vîrsta de 6 luni, folosind alimente hipoalergizante ;

— limitarea laptelui de vacă, a oului, a făinei de grîu și a mazărei în primul an de viață ;

— preparatele pe bază de pește, arahide și ciocolată să fie folosite după vîrsta de 2 ani.

8.4.7. Tratamentul alergiilor alimentare

Tratamentul se bazează aproape în exclusivitate pe suprimarea alimentelor dovedite alergizante.

La sugarii cu alergie alimentară la laptele de vacă manifestată în primele luni de viață, folosirea laptelui uman ar fi soluția ideală. Dificultatea procurării acestuia și posibilitatea unei intoleranțe la lactoză cînd există o enteropatie manifestă, reduc indicația laptelui uman în practică. Folosirea preparatelor pe bază de soia predigerată este și ea limitată de posibilitatea reacțiilor de sensibilizare încrucișată cu proteinele laptelui de vacă.

În diversificarea alimentației se vor folosi alimente mai puțin alergizante, cum sînt carnea de găină, cartofii, morcovii, mălaiul.

Desensibilizarea nu este eficientă în general.

Medicamentele au o utilitate limitată, cromoglicatul disodic este folosit pentru acțiunea de împiedicare a degranulării mastocitelor cu împiedicarea eliberării substanțelor de tip histaminic.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BOCK S. A. — Food sensitivity. Am. J. Dis. Child. 1980, 134 : 973.
2. DUMITRAȘCU D., GRIGORESCU M., ITU I. — Intoleranța alimentară alergică în Intoleranțe și agresiuni alimentare. Ed. Medicală, București, 1984, 261—287.
3. EASTHAM E. J., T. LICHAUCO, M. I. GRADY, W. A. WALKER — Antigenity of infant formulas : role of immature intestine on protein permeability. J. Pediatr., 1978, 93, 561—564.
4. FOUCARD TONY, M. D. — Development of food allergies with special reference to cow's milk allergy. Pediatrics — supplement (A.A.P.) 1985, 177.
5. GHEORGHESCU B., REBEDEA D. — Intestinul subțire. Fiziopatologie clinică și tratament. Ed. Medicală, București, 1975.
6. GHEORGHESCU B., M. DIACONESCU, LIDIA BOICESCU, SERGIU TACORIAN, ACSENTE VIIȘOREANU — Gastroenterologie clinică. Ed. Medicală. București, 1982, 241.
7. HALPERN G. M., Y. G. TSAY — Le test fluoro allergo-sorbent pour IgE (IgE FAST) : concepts et applications clinique. Méd. Hyg., 1985, 43, 1 049—98.
8. HOLLAND N. H., R. HONG, N. C. DAVIS, C. D. WEST — Significance of precipitating antibodies to milk proteins in serum of infants and children J. Pediatr., 1962, 61, 181—195.
9. IYNGKARAN N., ZAINAL ABIDIN — Intolerance to food Proteins, in Pediatric Nutrition-Infant feedings Deficiencies, Disease, by Fima Lifshitz, Marcel Dekker, Inc., 1982.

Scanned with OKEN Scanner

9. INTOLERANȚA LA PROTEINELE LAPTELUI DE VACĂ (IPLV)

Constanța Iacob

(Sinonime: Gastroenterita acută indusă de lapte, Alergia la laptele de vacă, Enteropatia sensibilă la laptele de vacă).

Intoleranța la proteinele laptelui de vacă reprezintă o complicație a alimentației artificiale cu evoluție tranzitorie și durată variabilă, nedepășind vîrsta de doi ani.

Prin caracterul său predominant enteropatic, *IPLV este considerată ca cea mai importantă cauză de diaree cronică la sugar* (Panizon F. și col., 1980).

Deși efectele adverse ale laptelui de vacă (LV) asupra nutriției sugarului au fost cunoscute încă de la începutul secolului al XX-lea, demonstrarea cu certitudine a existenței unei patologii gastrointestinale de imunizare la proteinele LV a fost posibilă în ultimele două decenii. Aceasta s-a datorat pe de o parte răspîndirii în proporție de masă a alimentației artificiale în toată lumea, fapt ce s-a însoțit și de o frecvență crescută a patologiei de sensibilizare și pe de altă parte perfecționării metodelor de investigare imunologică. Ca urmare a cercetărilor întreprinse în acest domeniu s-au conturat formele clinice ale IPLV și mecanismele lor patogenice, au fost elaborate metodologii de diagnostic și scheme de conduită terapeutică, preventivă și curativă.

9.1. Încadrare nosologică

Prin IPLV se înțeleg reacțiile adverse cu caracter alergic produse de proteinele din laptele de vacă, de tip imediat sau întîrziat, determinînd o simptomatologie digestivă, cutanată și respiratorie (Iréne Iakobsson, 1972).

Spre deosebire de tulburările digestive determinate de alimente ca fenomen dispeptic (eroare de regim), alergia la proteinele laptelui de vacă se dezvoltă frecvent pe un teren predispus (atopic) și se corelează cu particularități legate de vîrsta mică a sugarului (primele luni de viață), în ceea ce privește răspunsul local și general la agresiunea alimentară.

Posibilitățile de *adaptare* la alimentația artificială cu LV sau de *sensibilizare* la proteinele acesteia își au rădăcinile în perioada prenatală. Trecerea transplacentară a unor antigene alimentare, libere sau complexe cu anticorpi Ig G specifici poate facilita o adaptare antenatală

Scanned with OKEN Scanner

la LV. Dimpotrivă, o perturbare a acestui proces poate conduce la o *sensibilizare in utero*. Pe baza modelelor experimentale care dovedesc posibilitatea trecerii transplacentare a proteinelor laptelui bovin la șobolan (Hemmings C. și col., 1977) și pe baza unor observații clinice la om, sensibilizarea intrauterină și postnatală (pe calea laptelui matern) ar explica prezența colicilor abdominale și a tulburărilor digestive din timpul alimentației naturale (Gerrard Y. W., 1979, Baylis Y. M. și col., 1983), sau declanșarea manifestărilor digestive de la primele biberoane de lapte (Jakobsson I. și col., 1979).

Capacitatea de imunoexcludere a heteroproteinelor în interiorul lumenului intestinal este legată de formarea postnatală a barierei de IgA secretorie, specificată de antigenele laptelui de vacă. La nou-născut și sugarul mic imaturitatea parietală și imunitară digestivă stau la baza unei penetrații crescute a antigenelor alimentare care pot dezvolta imunotoleranță sau dimpotrivă o sensibilizare a mucoasei intestinale.

Orice predispoziție (deficit imunologic congenital, în special de IgA, terenul atopic), și orice agresiune infecțioasă (gastroenterită) cresc riscul sensibilizării. În alimentația naturală există un transfer pasiv de Ig A secretorie, dublat de aportul de anticorpi specifici generați de circuitul enteromamar, stimulat de antigenii materni, care evită impactul contactului mucoasei intestinale a sugarului cu alergenii alimentari.

Ținînd seama de aceste date IPLV poate îmbrăca la sugar o *formă primară* de tip reaginic, în care există un teren predispozant, imunodeficitar, cu o posibilă sensibilizare încă din perioada intrauterină și o *formă secundară* nereaginică, cîștigată după o suferință intestinală, de obicei o enterocolită infecțioasă, care accentuează riscul de sensibilizare prin alterarea histologică a mucoasei intestinale și creșterea permeabilității la macromoleculele proteice.

Indiferent de formă, IPLV are un caracter tranzitor, toleranța la proteinele laptelui de vacă reinstalîndu-se după o perioadă medie de 2 ani, ca urmare a maturării mucoasei intestinale și a sistemului imunitar (Visakorpi K., 1980). La reducerea sensibilității față de antigenele LV contribuie și creșterea numărului de limfocite T cu acțiune supresivă care inhibă producția de anticorpi Ig E după expunerea la antigen.

IPLV de natură reaginică (alergică) sau produsă prin sensibilizare locală cîștigată poate fi o componentă a unei poliintoleranțe față de proteinele alimentare.

9.2. Incidența IPLV

Este variabil raportată în funcție de zona geografică, de criteriile de diagnostic folosite, de vîrsta populației studiate, de durata observației, cifrele extreme după criteriile clinice fiind între 0,5 și 7% la vîrsta 0—2 ani. O frecvență crescută s-a notat în Finlanda, pusă pe seama folosirii LV pasteurizat (Savilahti, 1981). După Gerrard și col. (1963) frecvența IPLV este de 1% în medie la sugar. La Stockholm, în 1979 s-a raportat o incidență de 1/200 (Stintzing și col., Iakobsson I. și col.). Creșterea alergiei la laptele de vacă a fost corelată cu scăderea alimentației la sîn.

Scanned with OKEN Scanner

Incidența IPLV este direct relaționată cu *vîrsta sugarilor*. Cu cît sugarul este mai mic, cu atît riscul de a face o alergie la proteinele LV este mai mare. După Navarro și col. (1975) reacțiile adverse ale LV se manifestă la sugar în primele 10 zile de viață în proporție de 95—100%. După autorii suedezi 30% din sugarii alimentați cu LV au manifestări alergice în perioada de nou-născut și 60% pînă la vîrsta de 3 luni. Această sensibilitate a sugarului mic este în legătură cu o triplă particularitate de teren :

— *terenul intestinal*, caracterizat prin imaturitate histologică și imunologică, prezent la toți sugarii sub vîrsta de 3 luni ;

— *terenul individual atopic* care se întîlnește numai la o parte din sugari, caracterizat prin prezența anticorpilor de tip reaginic (Ig E) care cresc riscul de a face alergie la laptele de vacă (Kaplan, 1979) ;

— *terenul familial*, 50—70% din sugarii cu IPLV avînd un istoric familial de alergie specifică (la proteinele LV) sau nespecifică (manifestări extradigestive).

În statisticile diferiților autori incidența IPLV în raport cu sexul este controversată. Importanța sexului este nesemnificativă după Navarro și colab., 1975. Ar exista o predominanță la sexul feminin după Gryboski (1967) și una masculină după Polonovski (1981).

9.3. Patogenie

Laptele de vacă solicită funcțiile digestive prin cantitatea mare de proteine (3,4 g/100 ml) și prin calitatea acestora. Din cele peste 20 de fracțiuni proteice, cele mai importante sînt cazeina, beta-lactoglobulina, alfa-lactoalbumina, albumina serum-bovină, gamma-globulina bovină. Toate au proprietăți antigenice, cea mai sensibilizantă fiind beta-lactoglobulina. Această fracțiune determină reacțiile clinice și imunologice cele mai puternice (testul de provocare orală, titrul anticorpilor hemaglutinanți, transformarea limfoblaștilor *in vitro*). Explicația acestui fapt se găsește în proprietățile sale chimice. Beta-lactoglobulina este rezistentă la temperaturi înalte (100°C) la pH-ul acid și este greu atacată de peptidaze. Absorbția sa se face în mare parte sub formă de molecule intacte. În serul bolnavilor cea mai mare parte a anticorpilor reaginici sînt anti-beta-globulinici.

Se consideră că prelucrarea termică și tehnologică (pulverizarea LV) scad antigenitatea proteinelor în comparație cu laptele pasteurizat. Din experiența alimentației artificiale se știe, însă, că preparatele adaptate pot fi chiar mai alergizante decît laptele nemodificat datorită procesului de glicolizare a radicalilor aminați ai proteinelor, în prezența lactozei în procesul tehnologic (reacția Maillard).

Pentru exprimarea clinică a IPLV este necesar ca materialul antigenic să străbată barierele de apărare imunologică intestinală și hepatică și să pătrundă în fluxul sanguin, determinînd răspunsuri sistemice specifice și reacții imunoalergice de hipersensibilitate în mucoasa intestinală. În IPLV sînt incriminate trei mecanisme patogenice :

— *Tipul I anafilactic* sau *hipersensibilitatea de tip imediat*, reaginic, cel mai frecvent întîlnit în IPLV. Reacția imunologică se produce între

Scanned with OKEN Scanner

proteinele laptelui și anticorpii Ig E specifici, fixați pe mastocitele sensibilizate. Expresia clinică a acestei reacții, constatată după cîteva minute este cu semne digestive (vărsături, colici abdominale, diaree explozivă, lichidă sau sanguinolentă) extradigestive (erupție urticariană, edem Quincke) și generale, de tip anafilaxie sistemică (paloare, șoc, colaps, hipotonie).

— *Tipul III sau hipersensibilitatea cu complexe imune*, determinînd la nivelul intestinului o reacție de tip Arthus. Reacția antigen-anticorp se petrece în prezența unui exces de antigen cu fixarea de complement seric. Anticorpii implicați în această reacție sînt IgG și IgM, evidențiabili prin tehnici de precipitare sau hemaglutinare. La nivelul mucoasei intestinale se produce o reacție de tip inflamator, cu infiltrat polimorfonuclear, edem, îngroșarea membranei bazale, fenomene care apar la 4—8 ore de la ingerarea antigenului alimentar și durează mai multe zile sau săptămîni. Prin acest mecanism se pot produce hemoragii digestive, gastroenterita exsudativă și manifestări pulmonare de tip hemosideroză.

— *Tipul IV, sau hipersensibilitatea de tip celular*, cu manifestare tardivă (1—10 zile de la ingestia de lapte) și durată de cîteva zile. Reacția este mediată de limfocite T și se caracterizează prin infiltrat limfocitar în mucoasa intestinală unde se găsește antigenul. Imunitatea celulară este confirmată prin testul de transformare limfoblastică în prezența proteinelor din lapte și prin pozitivitatea testului de inhibiție a migrării leucocitelor. Leziunile de tip citotoxic conduc la atrofia vilozitară.

În IPLV este posibilă intricarea acestor mecanisme patogenice, cu predominarea unuia.

9.4. Anatomie patologică

Leziunile mucoasei intestinale, descrise de Kuitunen în 1965 prin metoda biopsiei intestinale se caracterizează la examenul de microscopie optică prin modificări nespecifice, variabile de la un caz la altul. În general sînt asemănătoare cu cele din enteropatia glutenică, dar de intensitate mai mică, semănînd mai mult cu aspectul de refacere a mucoasei intestinale din celiachia tratată. Se descrie scurtarea, lărgirea și confluarea vilozităților intestinale care suferă un proces de atrofie parțială (cel mai frecvent întîlnită), sau subtotală. Celulele epiteliale sînt turtite cu pierderea polarității nucleilor. Se constată vacuolizări și prezența de limfocite în citoplasma enterocitelor. În *lamina propria* se descrie infiltratul celular, în care predomină plasmocitele și limfocitele. Glandele Lieberkühn sînt hiperplaziate (Kuitunen, 1965, Shiner și col., 1975, Walker-Smith, 1978). Numărul de mitoze este crescut în cripte de 1,4 ori.

Leziunile pot avea un caracter insular și sînt mai frecvent întîlnite sub joncțiunea duodeno-jejunală. În seria de 42 de sugari cu IPLV (studiată de Baudon și col., 1975) un singur caz a avut structura normală a mucoasei intestinale. Patru au prezentat leziuni histologice minime, 26 au avut o mucoasă cu atrofie vilozitară parțială de diferite grade și la un singur bolnav s-a constatat atrofie vilozitară subtotală.

Studiul corelației leziunilor histologice cu manifestările clinice a arătat că nu toți copiii cu leziuni ale mucoasei determinate de alergia la

Scanned with OKEN Scanner

proteinele laptelui de vacă prezintă manifestări clinice. Pentru apariția acestora se pare că este mai importantă întinderea leziunilor decît severitatea lor pe zone mai mici (Iyngkaran N., 1982).

Examenul de microscopie electronică arată o scurtare și o conglomerare a microvililor. În enterocite se constată anomalii ale nucleilor și agregarea lizozomilor. În corion este prezent edemul, tumefierea epiteliului vaselor mici, degranularea mastocitelor, eozinofilelor și macrofagelor.

Interpretarea leziunilor mucoasei intestinale este posibilă în contextul anamestico-clinic sugestiv pentru IPLV. Datele furnizate de biopsia intestinală sînt valoroase (fără să fie obligatorii), în cadrul testului de încărcare, ca etapă în stabilirea diagnosticului pozitiv.

Absența leziunilor mucoasei intestinale pune sub semnul întrebării diagnosticul de IPLV.

În unele cazuri de IPLV s-au descris modificări ale mucoasei gastrice, mergînd pînă la atrofie.

9.5. Manifestări clinice digestive

IPLV este o entitate esențialmente clinică manifestată prin semne în general necaracteristice, comune gastroenteritei sugarului. Majoritatea cazurilor au debutul în primele 6 luni, cu vîrste limită între prima zi de viață și după 12 luni.

Diagnosticul de alergie la LV este evocat de unele „semne de apel" cum sînt : *a)* apariția tulburărilor digestive cu *caracter postprandial* la un sugar sub vîrsta de 3 luni, alimentat artificial ; *b)* constatarea unei *componente anafilactice* (paloare, cianoză, hipotonie), în cadrul manifestărilor digestive ; *c) reapariția scaunelor diareice* odată cu reluarea alimentației cu LV, în cursul unei enterocolite acute.

Manifestările clinice digestive pot fi *primare,* cînd semnele de IPLV se manifestă de la introducerea LV în alimentația sugarului și *secundare* cînd intoleranța se instalează după o perioadă de timp cînd laptele a fost bine tolerat. Diferențierea între formele primare și secundare este adesea greu de făcut, primele manifestări de boală nefiind în general suspectate de IPLV.

9.5.1. Forme primare de IPLV

Se cunosc forme acute, subacute și cronice.

9.5.1.1. *Formele acute*

Sînt de tip reaginic și se întîlnesc la peste 75% din cazuri. Cea mai frecventă este forma clinică manifestată ca o *gastroenterită acută.* Aceasta se manifestă cu : *a) vărsături,* prezente la 70—80% din cazuri (Navarro și col., 1975), cu frecvență crescută, putînd determina împreună cu diareea

Scanned with OKEN Scanner

stări de deshidratare acută, pînă la 26% din bolnavi (Kuitunen și col., 1975) ; *b) diareea,* întîlnită la peste 90% din cazuri ; scaunele sînt apoase, explozive, precedate de colici abdominale, în 20—28% din cazuri (Gerrard J. W., 1973). Se menționează caracterul postprandial și meteorismul abdominal. Uneori se notează prezența sîngelui în vărsături și scaune. Tot în cadrul formelor acute se descrie ocazional (în 9% din cazuri — Iyngkaran N., 1982) *tipul anafilactic,* caracterizat prin apariția după un biberon, adesea parțial refuzat, a unei stări de rău, exprimată brusc prin paloare lividă, hipotonie, tahicardie, cianoză periferică, una sau două vărsături. De cele mai multe ori apar și scaune diareice, lichide. Reluarea alimentației cu lapte de vacă se însoțește de manifestări similare sau mai grave. În cadrul anafilaxiei s-a descris excepțional de rar, moartea subită, prin șoc sau prin laringospasm, sau prin aspirarea laptelui în căile respiratorii (Parish W. E., 1970). În astfel de cazuri au fost detectate proteinele din lapte în plămîn (Parish W. E. și col., 1960).

— *Gastroduodenita acută hemoragică,* ca formă excepțional raportată în literatură (Kravis L. P. și col., 1967, Coello Ramirez P. și col., 1984) se manifestă cu vărsături și cu hematemeză, cu caracter repetitiv (Brunerie M. și col., 1986), anemie hipocromă și întîrziere staturo-ponderală. Esogastroscopia arată o gastroduodenită erozivă hemoragică. Biopsia intestinală evidențiază o atrofie vilozitară cu reacție de hipersensibilizare locală de tip III (corion edematiat, infiltrat limfohistiocitar). Testul la D-xiloză este pozitiv.

9.5.1.2. *Formele subacute și cronice* sînt în general rezultatul intricării mai multor mecanisme imunoalergice. În acest grup sînt cuprinse :

— *Diareele cu evoluție cronică* sub alimentație cu lapte de vacă, evoluînd cu semnele gastroenteritei.

— *Forma cu malabsorbție și steatoree,* asociată frecvent cu creatoree (enteropatie exsudativă). În statistica lui Baudon Y. J. și col., 1975, pe un număr de 42 de cazuri steatoreea s-a întîlnit în 48% din cazuri în corelație cu aspectul histologic de atrofie vilozitară predominant parțială. În comparație cu intoleranța la gluten, malabsorția din IPLV este mai puțin importantă, este mai precoce și are un caracter mai accentuat exsudativ, secretor și inflamator (Polonovski C., 1981).

IPLV se poate manifesta de la început cu forma subacută sau cronică a tulburărilor digestive. Alteori malabsorbția se instalează după un episod digestiv acut, cu caracter infecțios.

— *Enterocolita inflamatoare subacută* a sugarului mic apare după înțărcare la vîrstă mică, în cadrul alimentației artificiale, sau în cursul unei gastroenterite acute. Scaunele apoase frecvente determină stări de deshidratare. Componenta inflamatoare se caracterizează prin *extravazări sanguine și plasmatice* (pierderi de proteine), prezența de *puroi în*

Scanned with OKEN Scanner

scaune, în afara unei infecții. Această formă poate îmbrăca aspectul *diareei rebele,* intratabile, întreținută prin leziunile histologice (atrofie vilozitară subtotală) și prin cercul vicios instalat între malnutriție și diareea cu evoluție prelungită.

Contactul intempestiv cu alergenul alimentar poate determina *rectoragia.*

9.5.2. Forme secundare de IPLV

Se consideră ca secundare formele ce apar după o perioadă de timp în care laptele de vacă a fost bine suportat. Cel mai frecvent IPLV este secundară unei gastroenterite infecțioase, sau apare în urma unei intervenții chirurgicale pe intestinul nou-născutului, după o enterocolită necrozantă a prematurului sau după o enterocolită gravă rebelă a sugarului mic, stări în care se exagerează riscul de sensibilizare prin penetrarea macromoleculelor proteice în mucoasa intestinală. În aceste cazuri se asociază de obicei și o intoleranță secundară la dizaharide determinată de leziunile atrofice ale mucoasei intestinale, cu reducerea echipamentului enzimatic din marginea în perie. Depleția enzimelor dizaharidazice, agravează în cerc vicios tabloul clinic care întreține la rîndul său modificările histologice și favorizează IPLV (Fima Lifshiz și col., 1971, Iyngkaran N., 1979). Este posibil ca o gastroenterită acută să precipite exteriorizarea unei IPLV la un copil cu predispoziție constituțională. Intricarea mecanismelor patogenice din cele trei stări patologice, gastroenterita acută, IPLV, intoleranța la dizaharide conferă caracterul cronic al tulburărilor digestive și determină starea de malnutriție *(fig. 46).*

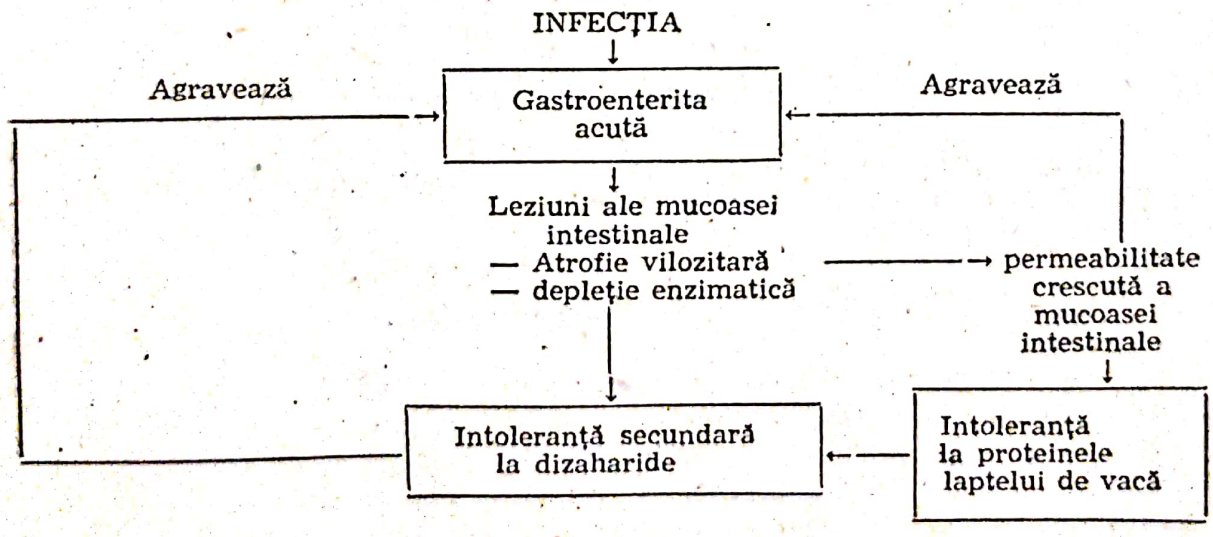


Fig. 46 — Relația dintre gastroenterita acută, intoleranța la proteinele laptelui de vacă, și intoleranța la dizaharide

9.6. Manifestări clinice extradigestive

Pot însoți semnele digestive sau pot să fie de apariție tardivă. Cele mai frecvente sînt localizările cutanate și respiratorii. Se mai descriu manifestările neurologice, hematologice, nutriționale.

9.6.1. Semne cutanate

Se exteriorizează prin eczemă (în 45% din cazuri, după Gerrard, 1975), dermatită atopică, urticarie, edem angioneurotic. Uneori participarea cutanată se reduce la zone eritematoase, *rash* circumoral, edem periorbitar. Manifestările cutanate apar de obicei după vîrsta de 2 ani, în istoricul bolnavilor găsindu-se componenta digestivă.

9.6.2. Semne respiratorii

Însoțesc sau urmează manifestărilor digestive din cadrul IPLV. Ele au un caracter persistent. Au fost descrise infiltrate pulmonare, pneumopatii de tip obstructiv, rinită cronică, otită medie cu caracter recurent (Heiner D. C. și col., 1962). Hemosideroza pulmonară a fost estimată la 10% din bolnavii cu participare pulmonară (Lee S. K. și col., 1978). Suprimarea laptelui de vacă din alimentație se însoțește de remisiunea simptomelor respiratorii în decurs de 1—3 săptămîni. În serul bolnavilor au fost detectate precipitine la laptele de vacă, de tip Ig A și Ig G (Stafford H. A., 1977). Cei mai mulți bolnavi prezintă teste cutanate pozitive (Boat T. F. și col., 1975) și la aceștia s-au găsit nivele crescute de Ig E în ser. La copiii mai mari, laptele de vacă poate constitui o cauză rară de astm bronșic (Lebenthal E., 1983).

În cazurile în care *wheezing*-ul a fost considerat ca semn de alergie la laptele de vacă, confirmarea s-a făcut numai în 19% din cazuri.

9.6.3. Semne neurologice

În cadrul tabloului clinic al IPLV s-au descris stare de apatie, hipotonie sau dimpotrivă agitație, iritabilitate.

9.6.4. Manifestări hematologice

Anemia este o recunoscută manifestare a IPLV, produsă prin pierderile enterale de sînge (Goldman, 1963, J. F. Wilson — 1964) și prin scăderea absorbției fierului din laptele de vacă ca urmare a leziunilor intestinale. Eozinofilia este descrisă în 50% din sugarii cu IPLV (Wilken-Jense, 1965). Creșterea semnificativă a eozinofiliei (peste 500 elemente/mm^3) este notată la 18% din cazuri după testul de provocare cu lapte (Iyngkaran N., 1982).

Scanned with OKEN Scanner

Ca manifestări extradigestive rar menționate în literatură sînt : — *sindromul nefrotic,* corelat cu teste cutanate pozitive la laptele de vacă și remisiune la suprimarea acestuia din alimentație (Sandberg D. H., 1977), — *simptome oculare* ca midriază, congestie conjunctivală, edeme palpebrale (Liu H. Y., 1973), — *enurezis nocturn,* — o creștere a anticorpilor hemaglutinanți antilapte a fost notată la indivizi cu infarct miocardic (Davies D. F. și col., 1974).

9.7. Diagnosticul IPLV

Anamneza are un rol important. Punctul de plecare al istoricului bolii este introducerea laptelui de vacă din perioada neonatală, uneori și mai tîrziu. Pe lîngă sensibilizarea activă a fătului (descrisă anterior) sensibilizarea neonatală se poate produce prin administrarea unor cantități mici de lapte care determină sinteza de Ig E (Björksten F. și col., 1978). Primele trei luni de viață reprezintă o perioadă crucială pentru sensibilizarea la proteinele heterogene. O gastroenterită survenită în această perioadă facilitează sensibilizarea la alimentele administrate cu perpetuarea diareei. Prezența factorilor genetici sau familiali sugerează natura alergică a sindromului de intoleranță.

Diagnosticul pozitiv al IPLV sugerat de circumstanțele de apariție a tulburărilor digestive la sugarul mic nu poate fi afirmat cu certitudine în afara unor teste paraclinice și de laborator care, și ele luate separat, nu sînt specifice. Majoritatea acestora sînt inaccesibile clinicianului fiind costisitoare și greu de efectuat în laboratoarele obișnuite, de aceea un rol important continuă să-l aibă în practică criteriile clinice de reproductibilitate a tabloului clinic.

9.7.1. Criterii clinice

Propuse în 1963 de Goldman, aceste criterii cuprindeau : *a)* dispariția simptomelor clinice la suprimarea laptelui ; *b)* reapariția lor după 48 ore de la încărcarea cu lapte ; *c)* repetarea procedeului de trei ori, cu reproductibilitatea semnelor clinice. Aceste criterii valoroase pentru diagnosticul IPLV au fost ulterior considerate de pediatri ca fiind prea rigide, cu rezultate interpretabile. Astfel, reacția sugarului la testul de încărcare cu lapte poate să nu fie imediată (de tip reaginic), ci de tip întîrziat (cu sindrom de malabsorbție). Repetatele încărcări pot accentua sensibilizarea, declanșînd manifestări acute de tip anafilactic sau pot întîrzia vindecarea (Freier și Kletter, 1972). Majoritatea autorilor consideră că o singură încărcare cu lapte de vacă este suficientă cu condiția ca să fie eliminate alte cauze de tulburări digestive (infecțioase, intoleranța la lactoză etc.). Reproductibilitatea bolii se urmărește cu maximum de precauție pentru evitarea complicațiilor, avînd la îndemînă o seringă cu Soludecortin. Administrarea laptelui se face cu cantități mici, crescute în progresie geometrică. Una din metode recomandă 1, 2, 4, 8 picături etc., administrate la interval de 1/2 h, pînă la o cantitate de 100—200 ml în

Scanned with OKEN Scanner

prima zi, 300 ml în ziua a 2-a, 400 ml în ziua a 3-a, 500 ml în ziua a 4-a. Este de preferat să se folosească un lapte fără lactoză pentru a evita confuzia cu intoleranța secundară la lactoză.

9.7.2. Criterii anatomo-clinice

Folosind o singură încărcare cu lapte pentru testarea sensibilității intestinale, unii autori recomandă îmbinarea rezultatelor clinice cu cele histologice, constatate prin biopsie intestinală, în următoarea succesiune : *a)* remisiune clinică după suprimarea laptelui de vacă din alimentație ; *b)* efectuarea biopsiei intestinale după 6—8 săptămîni, pentru constatarea normalizării mucoasei intestinale ; *c)* încărcarea cu lapte și verificarea recăderii histologice prin a 2-a biopsie intestinală (Iyngkaran N., 1982).

9.7.3. Examene biologice

Prin investigații de laborator și paraclinice se pun în evidență consecințele intoleranței alimentare asupra proceselor de digestie și absorbție intestinală precum și perturbările biologice.

În scaun se constată prezența *eozinofilelor* și a *cristalelor Charcot Leyden* ca urmare a reacțiilor cu caracter alergic petrecute la suprafața mucoasei intestinale. Componența inflamatorie este dovedită de *prezența puroiului* la examenul microscopic, uneori chiar la examenul macroscopic al scaunului (Polonovski, C., 1981). *Microhemoragiile* (reacție Adler pozitivă în scaun) sînt frecvente (50% din cazuri). Pierderile de sînge pot ajunge pînă la 1,5 ml/zi pe această cale (Silverman, 1983) contribuind, pe lîngă reducerea absorbției fierului, la denutriția proteică și carența de vitamine, la instalarea anemiei hipocrome hiposideremice în 70% din cazuri (Polonovski C., 1981). *Hipoproteinemia* sub 6 g/100 ml este întîlnită la 70% din bolnavi și sub 5,5 g/100 ml la 30% din cazuri (Navarro J., 1975). *Enteropatia exsudativă*, avînd ca expresie clinică apariția edemelor este rar întîlnită (un singur caz în seria lui Bandon Y. Y. de 42 de bolnavi — 1975). Este demonstrabilă prin testul cu albumină marcată, care arată eliminarea crescută a radioactivității în scaun (normal sub 0,50%). Dificultatea probei și pericolul izotopilor nu permit o cercetare sistematică a pierderilor de proteine în scaun la copil.

Cercetarea malabsorbției intestinale în formele cronice arată prezența steatoreei și testul la D-xiloză pozitiv la 40—45% din cazuri, în legătură cu durata prelungită a bolii, fără o relație de la cauză la efect (Navarro Y. Y., 1975). Hipovitaminoza A și K, hipocarotenemia și hipofolicemia întîlnite la cazurile cu steatorée reprezintă dovezi ale perturbării procesului de absorbție intestinală ca o consecință a leziunilor mucoasei intestinale și a tranzitului accelerat. În ansamblu stigmatul biologic este prezent la 75% din sugarii cu IPLV testați, dar intensitatea sindromului de malabsorbție este variabilă de la un bolnav la altul. Alterarea probelor biologice și funcționale este mai accentuată la aproximativ 50% din cazuri, în relație cu atrofia vilozitară și cu administrarea prelungită a laptelui de vacă.

Scanned with OKEN Scanner

9.7.4. Bilanțul imunoalergic

9.7.4.1. *Imunoglobulinele serice*

Se notează la majoritatea bolnavilor o creștere a Ig A serice, în raport cu normele pentru vîrstă, interpretată ca o mărturie a reacției imunologice intestinale (Polonovski C., 1981). În formele clinice severe de IPLV s-au întîlnit nivele crescute de Ig A într-o proporție de 74—81% din cazuri (Baudon Y. J., și col., 1975, Kuitunen P., 1975). În timpul efectuării testului de încărcare se notează, de asemenea, o creștere serică a Ig A. Într-un număr variabil de cazuri s-a constatat o scădere a concentrației serice de Ig A, interpretată în cadrul unei imaturități imunitare care explică și reducerea sintezei de Ig A secretorie, favorabilă permeabilității crescute a mucoasei intestinale la macromoleculele proteice. Inconstant au fost semnalate creșteri de Ig M și Ig G.

9.7.4.2. *Imunoglobulinele din scaun*

În IPLV scaunele conțin precipitine la laptele de vacă. Din extractul de scaun s-a izolat Ig A (coproanticorpi). Factorul precipitinic din scaun reacționează cu serul anti Ig A. Coproanticorpii sînt găsiți în proporție mai mare după încărcarea prelungită cu lapte de vacă (Kletter B. și col., 1971).

9.7.4.3. *Imunoglobulinele din mucoasa intestinală*

În IPLV cu sindrom de malabsorbție, s-a notat o creștere a numărului de celule conținînd Ig A în *lamina propria*. După suprimarea laptelui din alimentație numărul acestor celule a revenit la normal (Jos J. și col., 1972). Cînd la alergia la laptele de vacă s-a asociat și dermatita atopică se remarcă și o creștere a celulelor conținînd Ig M în corionul mucoasei.

9.7.4.4. *Anticorpii anti-lapte*

Creșterea importantă a anticorpilor serici anti-lapte (precipitine, hemaglutinine) este obișnuită în IPLV (75% din cazuri). Prezența lor în titru de 1/64—1/512 la sugarul normal exclude caracterul specific al acestor anticorpi pentru alergia la laptele de vacă. Ei se mai întîlnesc în celiachile, în colita ulcerativă, în dermatita atopică cu și fără intoleranță alimentară, în deficitul selectiv de Ig A, în marasm, trisomia 21 (Lebenthal E., 1981). Sinteza lor pare mai curînd determinată de o permeabilitate crescută nespecifică a mucoasei intestinale la proteinele laptelui de vacă, decît de o sensibilizare la acestea. Absența lor în cadrul unei diarei cronice exclude posibilitatea unei IPLV. Nespecificitatea anticorpilor anti-lapte a diminuat mult interesul pentru această probă în diagnosticul intoleranței la lapte.

Scanned with OKEN Scanner

9.7.4.5. *Ig E specifice. RAST-FAST*

Prin metoda radioimunologică-RAST sau fluro-imunologică-FAST, în prezența antigenilor laptelui bovin se decelează Ig E specifice în formele cu reacție imunologică de tip reaginic. La sugar testul este pozitiv numai în 25% cazuri (tehnică insuficientă sau complexe Ig E-antigen neidentificabile ?) ceea ce reduce valoarea testului în diagnosticul IPLV (Polonovski C., 1981).

9.7.4.6. *Testul de transformare limfoblastică* (TTL)

Reflectă implicarea imunității celulare și este considerat ca cel mai valoros, 75% din cazurile diagnosticate clinic comportînd un TTL pozitiv la una sau mai multe proteine din laptele de vacă, extrase prin precipitare fracționată și purificate prin dializă (cel mai frecvent la beta-lactoglobulină). Pozitivitatea testului în unele diarei cronice cu debut precoce îi scad specificitatea pentru IPLV.

În concluzie diagnosticul IPLV se sprijină în mare măsură pe criteriile clinice și pe caracterul de reproductibilitate al simptomelor la reintroducerea laptelui de vacă după o perioadă de suprimare a acestuia. Criteriile paraclinice nu dau rezultate constante, de unde derivă necesitatea unui bilanț paraclinic cît mai complet în care testele imunoalergice ocupă un loc important. Criteriile histologice sînt constante dar nespecifice, valoarea lor pentru diagnosticul de IPLV rezultînd din corelarea cu datele clinice și de laborator.

Scăderea complementului seric este controversată în IPLV. Testele cutanate, infidele, pot fi chiar periculoase prin realizarea unei sensibilizări la antigenele proteice.

Examenul radiologic cu bariu oferă imagini variate în care predomină accelerarea tranzitului intestinal fără elemente specifice. Tehnica folosirii amestecului de bariu cu lapte după un examen standard numai cu bariu, poate oferi unele date suplimentare privind sensibilizarea la lapte.

9.8. Evoluție

În funcție de forma clinică și de durata administrării laptelui, IPLV se poate remite în 1—2 săptămîni de la suprimarea laptelui, dar există și cazuri în care diareea prelungită necesită mai multe săptămîni de nutriție parenterală (Larcher V. F., 1977). Refacerea structurii morfologice și a funcțiilor jejunului se face încet la bolnavii cu malabsorbție, unii pacienți mai prezentînd semne de atrofie vilozitară după o evoluție de 1 an (Lebenthal E., 1981).

9.9. Prognosticul

Prognosticul bolii este bun. Extrem de rar este citat decesul prin șoc anafilactic. După o evoluție de doi ani, în medie, toleranța la lapte se reface. Unii pacienți rămîn cu aversiune față de lapte multă vreme.

Scanned with OKEN Scanner

9.10. Diagnosticul diferențial

Enteropatia glutenică intră în discuție la vîrste mai mari, după introducerea făinoaselor în alimentație, cînd imunotoleranța față de proteinele laptelui de vacă este deja instalată. Tabloul clinic (malnutriție, abdomen mărit de volum și diaree cronică cu steatoree) corelat cu sindromul de malabsorbție și alterările morfologice diferențiază această entitate de IPLV.

Intoleranța secundară la dizaharide survenită din primele luni de viață în cadrul alimentației artificiale, după o gastroenterită acută, se distinge prin testele specifice de toleranță și răspunsul la formele de lapte delactozate.

Rectocolita ulcerohemoragică se exclude prin existența modificărilor caracteristice observate la rectoscopie.

Alte alergii alimentare. Uneori alergia la laptele de vacă este intricată cu alte intoleranțe alimentare. Frecvența asocierii sau succesiunii IPLV cu intoleranța la gluten este de 10% din cazuri (Kuitunen, 1975). Există și o sensibilizare încrucișată a proteinelor din lapte cu cele din soia. Determinarea diferitelor tipuri de intoleranțe se poate face numai prin probele de excludere și de reproductibilitate a tabloului clinic prin reintroducerea proteinelor incriminate (teste de provocare).

9.11. Prevenirea IPLV

Se face prin folosirea alimentației naturale și evitarea formulelor pe bază de lapte de vacă în perioada neonatală și la sugarul mic. În acest sens se recomandă ca în maternități să nu se folosească fără discernămînt completarea alimentației la sîn cu cantități mici de substituenți de lapte matern. Acestea pot sensibiliza mucoasa intestinală. Un factor de risc îl constituie, de asemenea întreruperea alimentației la sîn și instituirea alimentației artificiale în cazul diareei postprandiale. S-a constatat că prelungirea alimentației la sîn scade frecvența alergiei și la alte alimente decît laptele (Matthew D. J. și col., 1977, Saarinen U. M. și col., 1979). Pe lîngă absența elementelor antigenice în compoziția sa, laptele uman acționează profilactic față de agenții agresionanți ai mucoasei intestinale prin proprietățile sale imunitare, pasive și active. Evitarea laptelui de vacă trebuie făcută în special la copiii cu teren atopic, deficit imunitar, sau cu istoric familial de alergie alimentară. În aceste cazuri utilizarea formulelor pe bază de soia pînă în jurul vîrstei de 6 luni în locul preparatelor pe bază de lapte a condus la reducerea incidenței IPLV (Glaser și Johnstone, 1953).

Se consideră că, prospectiv, evitarea alergiei la laptele de vacă la copil poate avea implicații favorabile pentru unele stări patologice ale adultului, ca gastrita hipertrofică exsudativă Menetrier, boala Crohn, enterocolita ulcerativă (Panizon F. și col., 1980).

Scanned with OKEN Scanner

9.12. Tratamentul IPLV

Regimul de excludere a laptelui de vacă și al tuturor alimentelor care îl conțin pînă la vîrsta de 18—24 luni constitue baza tratamentului.

În cazul că înaintea apariției bolii au fost folosite în alimentația sugarului cereale conținînd gluten, se recomandă și excluderea acestora, cu atît mai mult, dacă există leziuni histologice ale mucoasei intestinale (Lebenthal E., 1983). Se recomandă, de asemenea, evitarea pînă la vîrsta de 2 ani a alimentelor recunoscute ca alergizante (citricele, ciocolata, ouăle, peștele). Această indicație se bazează pe observația că expunerea la un antigen puternic favorizează sensibilizarea la al doilea antigen, cu cît acesta din urmă ajunge pe o mucoasă puternic alterată.

Dacă tulburările digestive au determinat prin intensitate și durată starea de malnutriție asociată cu deshidratare și leziuni intestinale severe se indică, într-o primă etapă, reechilibrarea hidroelectronică și nutriție parenterală timp de una sau mai multe săptămîni.

Reluarea alimentației orale are ca aliment ideal laptele uman, în special la sugarul mic. Toleranța acestuia ar putea fi scăzută la sugari cu diaree prelungită datorită instalării unei intoleranțe secundare la lactoză, prin alterări histoenzimologice ale marginei în perie. În aceste cazuri s-a recomandat recent lapte matern cu prehidroliza enzimatică a lactozei. Treptat laptele uman se înlocuiește cu formule pe bază de soia.

În cazurile mai puțin severe, preparatele pe bază de soia pot fi utilizate de la început (Wisoy, Végélact, Végébaby). Puterea alergizantă a proteinelor din soia este redusă la copilul sănătos (0,5% — Halpern S. R., 1973), dar crește semnificativ la copilul cu alergie la lapte de vacă. Acest fapt reduce utilizarea produselor pe bază de soia în IPLV.

Rezultate bune se obțin prin alimentarea sugarilor alergici cu formule pe bază de cazeină hidrolizată (Nutramigen, Pregestimil) care sînt hipoalergizante. Aceste preparate sînt bine tolerate dar au osmolaritate crescută. Prin costul lor ridicat sînt puțin accesibile unui tratament de lungă durată.

În lipsa formulelor hipoalergizante sau în cazul eșecului terapeutic cu acestea se poate folosi cu succes carnea mixtă de găină ca sursă de proteine. Nevoile calorice se realizează cu glucoză, sucroză, amidon de orez. Este necesară monitorizarea aportului de lipide (ulei vegetal), săruri minerale, oligoelemente și vitamine. Carnea și produsele din carne de vacă conțin, ca și laptele, proteine serice bovine. De aceea nu se recomandă în alimentația sugarilor cu IPLV. Produsele industriale „gata pentru întrebuințare" adresate sugarilor pot fi folosite dacă au mențiunea „fără lapte".

La copilul peste 1 an alimentația diversificată oferă un aport proteino-caloric corespunzător, în afara laptelui. Încercarea de a-l introduce în alimentație în cantități progresiv crescînde se face după vîrsta de 18—24 luni, de preferință în mediu spitalicesc, cu un test la lactoză făcut în prealabil.

Tratamentul medicamentos

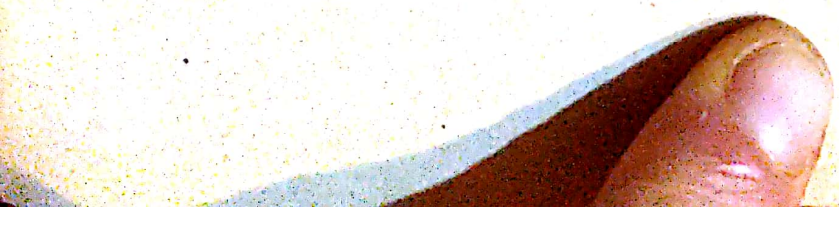
În stare de urgență (șoc anafilactic) se folosesc preparate pe bază de prednisolon (Solu-Decortin, Urbason).

Scanned with OKEN Scanner

Cromoglicatul disodic se utilizează prin inhalații pentru prevenirea manifestărilor gastrointestinale (prin împiedicarea degranulării mastocitelor), cu rezultate interpretabile. Indicația sa își găsește justificarea în cazurile în care proteina nocivă nu poate fi identificată și deci exclusă din regimul alimentar.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BAUDON J. J., FONTAINE J. L., MOUGENOT J. F., NAVARRO J., POLONOVSKI C., LAPLANE R. — L'intolérance digestive aux protéines du lait de vache chez le nourrisson et l'enfant. Étude biologique et histologique. Arch. Fr. Pédiatr., 1975 ; 32 : 787.
2. BORONNE C., F. DAGNA-BRICARELLI, L. MASSIMO, A. FOSSATI-GUGLIELMO, P. DURRAND — Lymphocyte transformation in milk allergy, Acta Paediatr. Scand — 1970, 59, 449—450.
3. DUMITRAȘCU D., GRIGORESCU M., ITU I. — Alergia față de lapte în intoleranțe și agresiuni alimentare. Ed. Medicală, București, 1984 : 299—318.
4. FONTAINE J. N., NAVARRO J. — Small intestinal biopsy in cow's milk protein allergy in infancy. Arch. Dis. Child., 1975, 50 : 357.
5. FONTAINE J. L., BAUDON J. J. — L'Intolérance aux protéines du lait de vache. Rev. Prat., 1979, 29 : 1 403.
6. IAKOBSSON I., LINDBERG T. — Cow's milk as a cause of infantile colic in breast fed infants. Lancet, 1978, 2, 437—439.
7. GOLDMAN A. S., ANDERSON D. W., SELLERS W. A., SAPERSTEIN S., KNIKER W. T., HALPERN S. R. — Milk allergy I. Pediatrics, 1963, 32 : 425.
8. IAKOBSSON I., T. LINDBERG — A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. Acta Paediatr. Scand., 1979, 68, 853—859.
9. IAKOBSSON IRÈNE — Clinical and experimental studies on cow's milk protein intolerance in infancy. Malmö, 1982 Red. Cross Print.
10. IYNGKARAN N., M. J. ROBINSON, K. PRATHAP, E. SUMITHRAN, M. YADAV — Cow's milk protein sensitive enteropaty : combined clinical and histological criteria for diagnosis. Arch. Dis. Child., 1978, 53, 20—26.
11. IYNGKARAN N., Z. ABIDIN, K. DAVIS, C. G. BOEY, K. PRATHAP, M. YADAV, S. K. LAM, S. D. PUTHUCHEA R. Y. — Acquired carbohydrate intolerance and cow's milk protein sensitive enteropathy in young infants. J. Pediatr., 1979, 95, 373—378.
12. IYNGKARAN N., ABIDIN Z. — Combined clinical histological and enzymological criteria for diagnosis of cow's milk protein sensitive enteropathy. Arch. Dis. Child., 1980, 55, 744—745.
13. KUITUNEN P., J. K. VISAKORPI, E. SAVILAHTI, PELKONEN — Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance, clinical findings and course in 54 cases. Arch. Dis. Child., 1975, 50, 351—356.
14. MATTHEWS T., J. SOOTHILL — Complement activation after milk feeding in children with cow's milk allergy. Lancet 1970, 11, 893—895.
15. PARISH W. E., A. M. BARRET, R. R. A. COOMBS, M. GUNTHER, F. E. CAMPS — Hypersensitivity to milk and sudden death in infancy. Lancet, 1960, 11, 1 106—1 110.
16. SAVILAHTI E., KUITUNEN P., VISAKORPI K. J. — Cow's milk allergy, in Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy. by E. Lebenthal Raven Press, New York, 1981, 59 : 689—706.
17. SHINER M., J. BALLAND, M. E. SMITH — The small intestinal mucosa in cow's milk allergy. Lancet, 1975, 1, 136—140.
18. STINTZING, R. ZETTERSTROM — Cow's milk allergy, incidence and pathogenetic role of early exposure to cow's milk formula. Acta Paediatr. Scand., 1979, 68, 383—387.



Scanned with OKEN Scanner

10. ALTE INTOLERANȚE LA PROTEINELE ALIMENTARE

Constanța Iacob

10.1. Intoleranța la proteinele din soia

Folosirea preparatelor din boabe de soia a fost recomandată de Hill și Stuart în 1929 (Fima Lifshitz, 1982).

Produsele pe bază de soia se prezintă sub formă de făinuri cu 50% și 90% proteine și sub formă de preparate *(formule)* comercializate sub formă de soluții (Végébaby, Végélact) și pulberi (Wisoy, Soybean).

Proprietățile care fac avantajoasă folosirea soiei sînt : *a)* concentrația crescută de proteine (35%) ; *b)* calitatea satisfăcătoare a proteinelor, printr-un bun echilibru între aminoacizi și prezența celor 8 aminoacizi indispensabili ; coeficientul de eficacitate, de 2,3, se învecinează cu cel al cazeinei (proteină de referință) ; coeficientul de utilizare digestivă este de 82 ; coeficientul de utilizare proteică este de aproximativ 47% ; *c)* bogăția în acid linoleic și oligoelemente ; *d)* prețul de cost redus.

Inconvenientele legate de compoziția produselor din soia sînt sărăcia în clor și prezența a 9 fracțiuni antigenice (Chapoy P., 1982).

Alte neajunsuri determinate de prezența unor factori antinutriționali, ca acidul uric, factori antitiroidieni, glucide fermentescibile, fitaze, proteaze (antitripsină) sînt eliminate prin procesele tehnologice.

Începînd din 1953 formulele pe bază de soia au fost propuse în profilaxia intoleranței la proteinele laptelui de vacă, la sugarii cu risc crescut (Glaser și Johnston). Rezultatele bune obținute prin înlocuirea formulelor pe bază de lapte de vacă, cu formule pe bază de soia în cazul IPLV a dus la extinderea acestui procedeu în ultimii 20 de ani și la concluzia falsă că proteina din soia nu este antigenică.

Primul semnal privitor la efectele alergice determinate de soia a fost dat la Duke în 1934 la adult (citat de Canet J., 1966). Începînd din 1960 au fost comunicate în literatura pediatrică manifestări de tip anafilactic și tulburări gastrointestinale determinate de proteinele din soia (Cook D., 1960 ; Mortimer E., 1961 ; Rosenblum A. H., 1962 ; Frézal și Rey, 1964). În 1972 Ament și Rubin au descris leziunile intestinale, cu atrofie vilozitară prin efect citotoxic rapid, comparabil cu cel determinat de gluten și laptele de vacă. Prin evaluarea antigenității diferitelor formule pe bază de soia s-a conchis că proteinele din soia sînt cel puțin tot atît de antigenice ca proteinele laptelui de vacă (Eastham și col., 1978). S-au descris sensibilizări încrucișate la proteinele laptelui de vacă și soia.

Scanned with OKEN Scanner

Patogenia intoleranței la proteinele din soia nu este clarificată. Se presupun aceleași mecanisme imune ca în IPLV.

Manifestările clinice pot fi de tip imediat sau de tip întîrziat și cuprind tulburări digestive (vărsături, diaree gleroasă și sanguinolentă), semne generale (febră, apatie), modificări de tip anafilactic (paloare, colaps, hipotonie).

Colita ca manifestare frecventă este interpretată ca o reacție imunologică de tip întîrziat.

Se citează semne extradigestive ca eczemă, rinoree, urticarie, astm.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe efectuarea investigațiilor cu profil imunologic : *a)* teste nediscriminatorii (titru crescut de precipitine serice, testul de transformare limfoblastică la proteinele din soia) ; *b)* teste pentru imunitatea reaginică (RAST), testul de încărcare cu soia (test de discriminare) după protocolul lui Ament și Rubin (începînd cu 1 ml în prima oră și crescînd pînă la 120 ml la 8 ore). Este necesar ca această probă să fie precedată de testul de toleranță la sucroză soluție 10% (2 g/kg) pentru a evita confuzia cu o intoleranță la zahăr, știind că cele mai multe formule pe bază de soia conțin acest dizaharid.

Tratamentul constă în suprimarea produselor pe bază de soia.

10.2. Intoleranța tranzitorie la gluten

Descrisă de Dicke în 1952 și apoi de alți autori (Visakorpi J. K., 1967 ; Walker-Smith, 1970 ; Nassle D.), intoleranța tranzitorie la gluten este o tulburare digestivă determinată de contactul gliadinei din făina de grîu, orz, ovăz și secară, cu mucoasa intestinală alterată histologic ca urmare a agresiunilor infecțioase. Împreună cu intoleranța la dizaharide și/sau la proteinele laptelui de vacă, intoleranta tranzitorie la gluten realizează sindromul postenteritic (Walker-Smith, 1978). Mecanismul patogenic este de sensibilizare, similar cu cel din IPLV.

Incidența afecțiunii nu este cunoscută. Manifestarea clinică este dominantă de diareea cronică, steatoree și malnutriție. Simptomatologia dispare la suprimarea glutenului. Spre deosebire de celiachie (intoleranța permanentă la gluten) refacerea histologică a mucoasei intestinale determină recuperarea toleranței digestive. Diferențierea de celiachie, cu care se aseamănă prin tabloul clinic este necesară, conduita terapeutică fiind deosebită : menținerea aspectului normal al mucoasei intestinale după testul de încărcare cu gluten (care certifică și diagnosticul) permite revenirea la un regim alimentar normal, fără restricție de gluten (vezi diagnosticul celiachiei).

10.3. Intoleranța multiplă la proteinele alimentare

Se cunosc stări de intoleranță asociată, la proteinele laptelui de vacă, la proteinele din soia, din ou și din grîu. A fost descrisă o intoleranță la laptele de vacă și la făina de orez.

Se apreciază că 30—50% din sugarii cu IPLV prezintă intoleranțe și la alte proteine alimentare.

Dietele de excludere sînt greu de aplicat în aceste situații. Formulele comerciale hipoalergice (Nutramigen, Pregestimil) au dezavantajul unui conținut sărac în acizi grași esențiali și al unei osmolarități prea mari (Tabel 30). Dietele pe bază de carne mixtă, cu monitorizarea aportului principiilor nutritive, constituie o modalitate eficace de tratament, în cazul că formulele comerciale hipoalergice nu se găsesc, sau nu sînt tolerate.

În prezența diareei cu evoluție cronică, principiile de tratament dietetic sînt aceleași, dar aportul de hidrocarbonate este monitorizat în scopul evitării stress-ului osmolar.

Dacă starea de nutriție este precară și diareea nu răspunde la dietele hipoalergice se instituie nutriția parenterală.

În ultimii ani s-au obținut rezultate bune prin folosirea laptelui uman colectat, cu prehidroliza enzimatică a lactozei, în tratamentul de recuperare nutrițională a sugarilor cu intoleranță la proteinele alimentare și diaree prelungită (Iyngkaran N și col., 1982).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AMENT M. E., C. E. RUBIN — Soy-protein-another cause of the flat intestinal lesion. Gastroenterology, 1972, 62, 227—234.
2. BAUDON J. J., Y. BOULESTEIX, B. LAGARDERE, J. L. FONTAINE — Atrophie villositaire aiguë par intolérance aux protéines du soja. Arch. Franç. de Péd. 1978, 33, 2 : 153.
3. CANET J., R. NAHON, G. PESNEL, J. ROUMEGOUS, D. GREGOIRE, P. LAJOUANINE — Un cas d'intolérance aiguë au soja. Accidents causés par une farine surprotéinée. Arch. Franç. Péd., 1966, XXIII, 1 : 31.
4. CHAPOY P. — Intolérance aux protéines du soja. La Rev. de Péd. 1982,, XVIII, 4 : 211.
5. FORD R. P. K., D. M. FERGUSSON — Egg and cow's milk allergy in children. Arch. Dis. Child. 1980, 55, 608—610.
6. MENDOZA S., J. MEYERS — Soybean sensitivity. Pediatrics, 1970, 46, 774—776.
7. MORTIMER E. Z. — Anaphylaxis following ingestion of soybean. J. Pediatr., 1961, 58, 90—92.
8. OWEN R., JONES A. — Epitelial cell specialisation within human Payer's patches : an ultrastructural study of intestinal lymfoid follicles. Gastroenterology 1974, 66—2 : 189—203.
9. POWELL G. K. — Milk and soy-induced enterocolitis of infancy. J. Pediatr., 1978, 93, 553—560.

Scanned with OKEN Scanner

11. CELIACHIA

(Enteropatia sensibilă (indusă) de gluten, sprue netropical, intoleranța la gluten)

Constanța Iacob

11.1. Istoric

Afecțiunea a fost descrisă în 1888 de medicul englez Samuel Gee la copii din cartierele sărace ale Londrei. El a denumit-o „coeliac affection" folosind corespondentul pentru termenul „măruntae" din limba greacă, sugerat probabil de abdomenul destins al copiilor bolnavi. Lucrările lui Herter (New York, 1908) care a numit boala „infantilism intestinal", considerînd că se datorează persistenței florei bifidogene la copilul mic și ale lui Heubner (Berlin, 1909), care a descris-o ca o „insuficiență digestivă cronică" au condus la recunoașterea acestei afecțiuni în patologia copilului. În 1926 existau 70 de observații publicate în Anglia și 15 în America (Rohmer P., 1934). În Franța primele cazuri au fost descrise în 1927 de Ronier și Marfan. Relația cu un factor alimentar a fost menționată de Howland (1921) care preconiza excluderea glucidelor din alimentația bolnavilor. Thaysen a postulat în 1932 pentru prima oară, că boala celiacă și steatoreea idiopatică a adultului reprezintă aceeași afecțiune manifestată la vîrste diferite (Aubrey J. Katz, 1975). Rolul nociv al cerealelor (făinei de grîu) a fost intuit de Dicke în 1950. Împreună cu Van de Kamer și Weijers, același autor suspectează în 1953 o sensibilitate intestinală a bolnavilor la produșii de degradare ai făinei. Această supoziție, bazată pe observația clinică a fost consemnată ca un moment de cotitură în istoria medicinii prin inaugurarea patologiei de sensibilizare manifestată cu semne de intoleranță digestivă.

Introducerea studiului mucoasei intestinale *in vivo* prin biopsie intestinală (Royer, 1955 ; Shiner, 1960) a permis descrierea leziunilor caracteristice de atrofie vilozitară și dovedirea efectului nociv al glutenului pe mucoasa jejunală la copil (Jos și col., 1969). Izolarea subfracțiunilor toxice ale gliadinei din gluten (Frazer, 1962) și realizarea modelelor experimentale pe culturi de epiteliu intestinal (Myron și Falchuk, 1975) au constituit etape semnificative pentru fundamentarea conceptului actual despre celiachie.

11.2. Definiţie

Considerată ca o intoleranţă permanentă la gluten, celiachia asociază diareea cronică cu mărirea de volum a abdomenului şi cu starea de malnutriţie, ca fenomene secundare unui sindrom de malabsorbţie, produs de leziuni caracteristice ale mucoasei intestinale. Aceste determinări anatomo-clinice sînt reversibile la instituirea regimului de excludere a glutenului şi sînt reproductibile prin reintroducerea acestuia în alimentaţie. Cunoaşterea acestor date a dus la sistematizarea criteriilor care definesc celiachia şi evită unele confuzii de diagnostic. După INSERM (1970) aceste criterii sînt :

a. existenţa sindromului de malabsorbţie ;

b. demonstrarea leziunilor de atrofie vilozitară subtotală sau totală ;

c. remisiune clinică şi histologică după respectarea unei diete glutenoprive timp de 1—2 ani ;

d. recăderea histologică, după reintroducerea glutenului în alimentaţie, la un interval variabil de timp (săptămîni-luni).

11.3. Etiologie

Împreună cu fibroza chistică, celiachia reprezintă cea mai frecventă cauză de malabsorbţie la sugar şi la copil.

Vîrsta la care apare celiachia este legată de introducerea glutenului în alimentaţia copilului (făina de grîu, orz, secară, ovăz). În general semnele bolii apar după un interval liber de cîteva luni, către sfîrşitul primului an de viaţă. Odată cu tendinţa de diversificare precoce a alimentaţiei sugarului, manifestată în ultimele decenii, se constată debutul bolii la vîrste mai mici (trimestrul trei al primului an).

Sexul. În majoritatea raportărilor statistice nu se remarcă o prevalenţă de sex. În seria de 113 cazuri de copii diagnosticaţi după vîrsta de 3 ani, printr-un studiu multicentric (Hermier, 1980) s-a constatat o predominanţă feminină (62% din cazuri).

Incidenţa bolii este variabilă, în relaţie cu *distribuţia geografică* şi existenţa unor *factori ereditari.* Celiachia este mai frecventă în Europa şi Canada şi mai puţin întîlnită în S.U.A. Prin studii populaţionale s-a apreciat incidenţa de 1/300 în Irlanda (Mylotte şi col., 1974), 1/890 în Elveţia (Shmerling H. D., şi col., 1972), 1/3 000 în Anglia (McCrae, 1970), 1/6 000 în Suedia (Borgfors şi Secander, 1968). Incidenţa celiachiei este scăzută la negri africani şi la orientali. Apreţierea exactă a incidenţei celiachiei este greu de făcu din cauza existenţei formelor fruste şi subclinice.

În ultimii ani se notează o reducere a frecvenţei celiachiei. Această observaţie ar putea să fie reală, în legătură cu introducerea mai tardivă a alimentelor solide în alimentaţia sugarului (făinoase după vîrsta de 4—6 luni) şi nereală, ca o consecinţă a tendinţei de generalizare a regimurilor fără gluten în diareele cronice (dintre care o parte sînt probabil celiachii) fără investigaţii cu profil etiologic.

Scanned with OKEN Scanner

Intervenția unor *factori genetici* în transmiterea sensibilității mucoasei intestinale față de gluten se bazează pe constatarea caracterului familial și al unor particularități constituționale de histocompatibilitate. S-a dovedit statistic prin anchete familiale complexe (dozare sistematică de Ig A, anticorpi antireticulină, folicemie, tipajul HLA și biopsie intestinală) că 10% din părinții și 16% din frații bolnavilor prezintă atrofie vilozitară (Anderson C., 1975). Rudele de gradul 1 ale bolnavilor cu celiachie comportă riscul de a face forme evidente de boală în proporție de 2—5% (Polonovski C., 1981). Modul de transmitere este compatibil cu modalitatea dominantă cu penetranță redusă sau cu cea poligenică (Lebenthal E., 1981).

Rolul factorilor genetici a fost întărit de descoperirea unor *markeri* constituționali din sistemul HLA care au frecvență crescută în celiachie. Astfel, Falchuk și col. (1972) au dovedit asocierea celiachiei cu antigenul HLA-B_8, în proporție de 80—90%, riscul de a face celiachie fiind de 8,8 ori mai mare la purtătorii acestui antigen decît la nepurtători (Strober, 1978). Antigenul HLA-A_1 a fost găsit la 78% din bolnavi, față de 33% la populația generală (Stokes și col., 1972). Ulterior s-a pus în evidență legătura strînsă dintre celiachie și frecvența antigenului HLA-DRW_3 și HLA-DRW_7, codificate de o genă a *locus*-ului D, situat în apropierea *locus*-ului B, de pe perechea a 6-a de cromosomi. Acești antigeni s-au întîlnit cu o frecvență de 80% în cazurile de celiachie. Explicația acestei relații este legată de funcția genei care codifică pentru tipurile HLA menționate, în reglarea răspunsului imun al limfocitelor B, al macrofagelor și al celulelor epiteliale (Owen și Crumpton, 1980) și cu posibilitatea codificării unui răspuns imun anormal la nivelul mucoasei intestinale în cazul contactului acesteia cu gliadina din gluten.

11.4. Anatomie patologică

Aspectul histologic al mucoasei intestinale analizat pe specimenul de biopsie intestinală reprezintă elementul cheie pentru diagnosticul celiachiei. Leziunile sînt caracteristice dar nu specifice (Silverman, 1983), sau specifice dar nu patognomonice (Lebenthal E., 1981), ele putînd fi întîlnite (în alt context bioclinic) în numeroase alte afecțiuni (deficite imunologice, infestație masivă cu giardia, acrodermatita enteropatică, intoleranța la proteinele laptelui de vacă, *sprue* netropical, Kwashiorkor, anemie feriprivă severă).

Arhitectura mucoasei intestinale și suprafața epiteliului sînt rezultanta unui proces dinamic cu două componente esențiale : **a)** creșterea ratei de înlocuire a enterocitelor distruse prin impactul mucoasei cu gliadina; **b)** accelerarea compensatorie a proliferării celulare în glandele Lieberkühn. Se produce astfel o hiperplazie enteroblastică ingenios comparată cu cea a sistemului eritrocitar din anemiile hemolitice prin sensibilizare. Ca și în reacția eritroblastică și criza reticulocitară, hiperplazia glandulară și descuamația luminală a enterocitelor insuficient maturate explică reducerea funcțiilor absorbtive ale mucoasei intestinale (Polonovski C., 1981). Cînd reacția enteroblastică nu mai compensează pierderile

Scanned with OKEN Scanner

de enterocite (cu durată de viață redusă) se produce atrofia vilozitară. Exprimarea *histologică* (microscopie optică) a acestor modificări constă în : **a)** atrofia subtotală sau totală a vilozităților intestinale, cu aspect „în platou" ; uneori resturile vilozitare se bănuiesc după criptele adiacente ; **b)** îngroșarea zonei glandulare, prin hiperplazie ; glandele sînt alungite, cu diametrul crescut, uneori bifide și tortuoase ; indexul mitotic este crescut la nivelul criptelor, calcularea lui constituind o modalitate de evaluare a regenerării ; **c)** infiltrat celular inflamator bogat, de tip limfoplasmocitar în corion, cu o densitate crescută pînă la 250% ; prin imunofluorescență se constată bogăția plasmocitelor formatoare de Ig A și Ig M. (*fig. 47, 48*).

Atrofia vilozitară constatată la examenul de microscopie optică nu este echivalentă cu atrofia mucoasei intestinale, înălțimea totală a acesteia (vilozități + cripte) fiind normală. Prin turtirea vilozităților și hipertrofia concomitentă a glandelor mucoase își păstrează grosimea dar se produce inversarea raportului vilozități/cripte.

Studiul citologic al mucoasei intestinale, sistematizat de Padycula (1961) arată că : *a)* celulele criptelor glandulare sînt puțin alterate ; *b)* la joncțiunea vilo-criptică celulele sînt moderat modificate ; *c)* la suprafață, leziunile sînt severe. Cu microscopul optic se constată modificarea de

Fig. 47 — Celiachie, stadiul activ copil de 18 luni. Prelevat bioptic (Clinica de Pediatrie „Emila Irsa"). Atrofie vilozitară totală. Epiteliul de înveliș cu enterocite de formă cubo-prismatic și epiteloid. Platoul striat dispărut sub discontinuu. Hipertrofie cu hiperplazie mucipară a glandelor Lieberkühn (X 20)

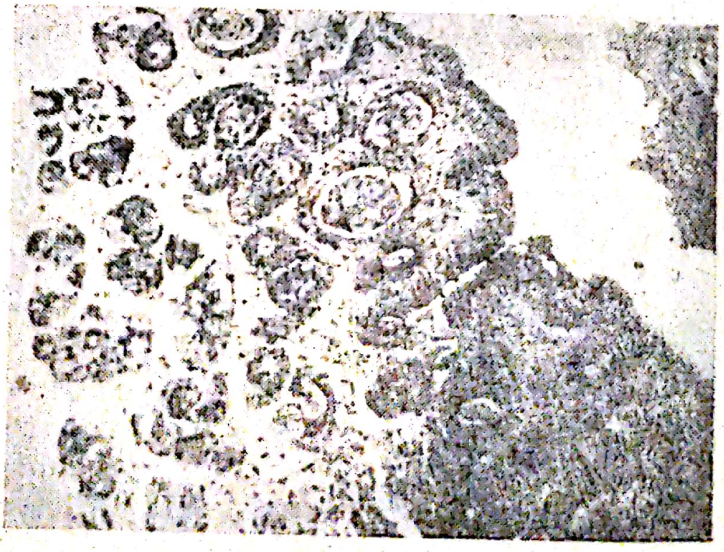


Fig. 48 — Celiachie, stadiul activ (copil de 18 luni). Prelevat bioptic (Clinica de Pediatrie „Emilia Irsa"). Secțiunea transversală a glandelor Lieberkühn arată hiperplazia importantă a mucoasei care ocupă lumenul glandular (X 10)

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 49 — Celiachie stadiul activ (copil de 18 luni). Prelevat bioptic (Clinica de Pediatrie „Emilia Irsa"). Epiteliul vilozitar cu enterocite prezentînd vacuolizări și pluristratificări nucleare. Lărgirea spațiului joncțional, cu exocitoză limfocitară (săgeata). Edem important în corion, cu dilații vasculare și limfatice. Infiltrat limfoplasmocitar (X 90)

formă și volum a enterocitelor, care devin cuboprismatice sau epitelioide, nucleii sînt dezordonat situați în citoplasmă (aspect pluristratificat). Citoplasma bazofilă prezintă vacuolizări. Marginea în perie este discontinuă sau absentă. În interiorul enterocitelor se constată un număr crescut de limfocite (*fig. 49*).

La *microscopia electronică* leziunile sînt mai greu de interpretat fiind asemănătoare cu modificările de îmbătrînire. Ele predomină în zona microvilară : microvili rarefiați, scurți și groși, neregulat implantați. Glicocalixul este mai puțin conturat. Organitele celulare (ribozomii și lizozomii) sînt în număr crescut (Shiner, 1974).

Examenul histoenzimologic evidențiază o reducere a întregii activități enzimatice (Padycula, 1961 ; Berg, 1970 ; Ganter, 1971). Dizaharidazele (în special lactaza), peptidazele și enzimele lizozomale au activitate scăzută. Se mai notează diminuarea ATP-azei, 5-nucleotidazei, glucozo-6-fosfatazei, monoaminoxidazei, leucinaminopeptidazei (Jos și col., 1975). Aceste modificări enzimatice reflectă imaturitatea funcțională a enterocitelor care au o durată de viață scurtată prin procesul de înlocuire rapidă (Wright și col., 1974).

O caracteristică a leziunilor din celiachie este omogenitatea lor, observată pe toate cupele examinate. Modificările histologice predomină în regiunea jejunală proximală, sînt reduse în jejunul distal și lipsesc în general în ileon.

11.5. Patogenie

Producerea leziunilor intestinale la bolnavii cu celiachie reprezintă efectul acțiunii unor fracțiuni ale gliadinei asupra mucoasei. Mecanismul intim care face ca mucoasa intestinală să reacționeze deosebit față de individul normal la contactul cu antigenul proteic din gluten este incomplet lămurit. Pe parcursul a patru decenii și-au disputat întîietatea două concepții patogenice : teoria deficitului enzimatic (peptidază) și teoria imunologică.

Scanned with OKEN Scanner

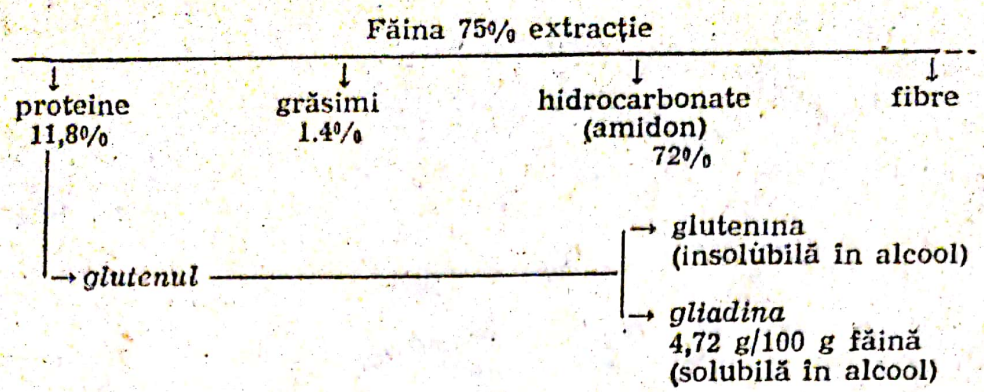


Fig. 50 — Compoziția făinei cu 75% extracție

11.5.1. Glutenul

Este o componentă proteică din făina de grîu, orz, ovăz și secară (familia Gramineae). Din punct de vedere chimic, glutenul este bogat în acid glutamic (32,5%) și prolină (11,6%) și este sărac în lizină, triptofan și metionină. În funcție de solubilitate, glutenul conține două fracțiuni: gliadina, solubilă în alcool, reprezentînd 40% din proteinele făinei, sau 4,72 g/100 g făină și glutenina, insolubilă în alcool (*fig. 50*).

Structural gliadina este un compus heterogen. Prin electroforeză pe gel de amidon s-au izolat aproximativ 40 de fracțiuni grupate în α, β, γ, și ω gliadine. Cu excepția ω gliadinelor, toate fracțiunile sînt toxice. Toxicitatea gliadinei este legată de conținutul bogat în glutamină (excluderea acesteia suprimă efectul toxic) și în prolină. Digestia gliadinei sub acțiunea enzimelor proteolitice este incompletă cînd unul din aminoacizii legăturilor peptidice este prolina. În compoziția gliadinei intră și hidrocarbonate în proporție de 1%. Legătura covalentă a acestora cu aminoacizii ar conferi o proprietate toxică (Hekkens, 1978 ; van de Kamer și Weyers, 1955 ; Phelan și col., 1974, citați de Dumitrașcu D. și col. 1985).

Efectul toxic al gliadinei asupra mucoasei intestinale la bolnavul cu celiachie a fost dovedit *in vitro*. Prin cromatografie pe coloană SP Sefadex, a fost izolată fracțiunea a 9-a, reprezentînd 8% din azotul gliadinei, ca o componentă cu acțiune toxică înaltă. Din aceasta s-a separat, prin cromatografie cu schimb de ioni, o subfracțiune și mai activă (Cornell H. Y., 1978), bogată în acid glutamic, glutamină și prolină).

Mecanismul prin care se exercită efectul toxic al gliadinei este încă controversat.

11.5.2. Deficitul de peptidază specifică

Teoria deficitului enzimatic a fost inițiată de Frazer și col. (1956) care au observat că gliadina nu mai este toxică dacă este tratată în prealabil, *in vitro*, cu un extract de mucoasă intestinală de porc. Concluzia logică a acestui experiment a fost că toxicitatea gliadinei este consecința digestiei incomplete în mucoasa intestinală, care ar prezenta un deficit enzimatic. Cercetările extinse pe o perioadă de 20 de ani nu au reușit

însă să deceleze un deficit selectiv de peptidază gliadinică. Descoperirea fracțiunii a 9-a, singura care nu este hidrolizată de mucoasa jejunală, atît la bolnavii cu celiachie activă cît și la cei în remisiune, a creeat noi speranțe pentru suportul teoriei enzimopatice. Adepții acestui concept consideră în prezent că celiachia se datorează unui defect metabolic înăscut, prin deficit de dipeptidil-peptidază, enzimă care continuă digestia la capătul N-terminal al legăturii peptidice amino-acil-prolină. Deficitul acestei enzime ar produce o acumulare de peptide N terminale cu efect toxic.

Oricît de seducătoare, prin simplitatea ei, teoria enzimopatică nu este pe deplin demonstrată. Ea a fost contracarată de-a lungul anilor de teoria imunologică pentru care s-au acumulat numeroase argumente.

11.5.3. Teoria imunologică

Susține existența unei reacții antigen-anticorp ca mecanism principal de producere a leziunilor mucoasei intestinale. După acest concept, contactul inițial cu glutenul sensibilizează imunocitele din *lamina propria*. Acestea produc anticorpi specifici și limfochine. Reexpunerea la gluten face ca acești produși imunologici să interacționeze cu celulele absorbtive și să determine distrugerea epiteliului enterocitar (Falchuk și col., 1972). Acest mecanism (prezentat sub forma cea mai simplificată) este susținut cu numeroase argumente, unele indirecte, sprijinite de constatarea unor modificări imunologice la bolnavi, altele directe rezultate din experimentele *in vitro,* pe culturi organotipice cu fragmente de mucoasă intestinală. Dintre acestea se pot reține ca fiind mai reprezentative următoarele :

a) Testarea intradermoreacției cu fracțiuni ale glutenului determină o reacție întîrziată de tip Arthus.

b) Prezența anticorpilor antigliadină, sau la fracțiunile gliadinei, în ser și în mucoasa intestinală la individul cu celiachie. Spre deosebire de indivizii normali alimentați cu gluten (care pot avea și ei anticorpi antigliadină), numai la bolnavii cu celiachie este pozitivă reacția de fixare a complementului cu anticorpii antigliadină din grupa Ig M (la indivizii normali reacția este negativă).

c) Prezența anticorpilor antireticulină (antitisulari) semnificativ crescuți în celiachie (Seah și col., 1977).

d) În faza activă a bolii, Ig A serică și Ig A secretorie au titruri crescute, care scad în perioada de remisiune.

e) Creșterea factorului de inhibiție a macrofagelor sub acțiunea limfocitelor expuse la gluten, la 90% din pacienți, demonstrată în culturi de mucoasă, atestînd rolul reacției imunologice mediate celular (Haeney și col., 1978 ; Bullen și col., 1978). În același sens se înscrie și hipoplazia ganglionilor limfatici periferici și atrofia splenică (Marsh și Stewart, 1970), lipsa de răspuns la antigeni comuni, scăderea limfocitelor T circulante (O' Donoghue și col., 1976), creșterea riscului pentru a face limfoame maligne la indivizii cu celiachie neglijată (Holmes și col., 1978).

Scanned with OKEN Scanner

f) Evidențierea prin imunofluorescență a depozitelor de Ig G, Ig M și C_3 în membrana bazală a epiteliului intestinal din fragmentul de biopsie jejunală (Green și col., 1976), atestînd reacția imunologică prin hipersensibilitate de tip III.

g) Modificările mucoasei intestinale constatate, tot prin imunofluorescență, la contactul cu gliadina în cazul apariției recăderii histologice (Shiner M. și col., 1972). În primele 48 h s-au observat : creșterea nivelului Ig A în membrana bazală ; edem și infiltrat eozinofil în corion ; modificări vasculare subepiteliale de tip Arthus. După 48 h s-au constatat : infiltrații limfocitare și leziuni epiteliale.

h) Realizarea modelului experimental *in vitro* al enteropatiei glutenice de către Myron și Falchuk, 1975). Autorii au folosit culturile organotipice din mucoasă provenită de la bolnavi activi și de la bolnavi în remisiune (după excluderea glutenului). Criteriul refacerii mucoasei intestinale a fost creșterea activității fosfatazelor alcaline la nivelul microvililor. Prin numeroase experimente s-a demonstrat că, în afara contactului cu glutenul, mucoasa provenită de la bolnavi activi își recapătă morfologia normală în decurs de 24 h, paralel cu creșterea activității fosfatazei alcaline. Dacă în mediul de cultură se introduce hidrolizat de gliadină, refacerea mucoasei nu mai are loc. Efectul nociv, astfel demonstrat, nu se mai manifestă însă, pe mucoasa intestinală provenită de la pacienții în remisiune. La aceștia se poate reproduce experimentul cu alterarea mucoasei, numai după o reintroducere a glutenului în alimentație cu 48 de ore înaintea efectuării probei. Din aceste constatări s-a desprins ideea că la producerea leziunilor intestinale mai intervine un factor, în afara glutenului, care acționează prin „mecanism efector endogen". Acest factor a fost ipotetic echivalat cu predispoziția imunologică anormală a limfocitelor T de a fi sensibilizate sub acțiunea glutenului. La contactul repetat cu antigenul s-ar elibera limfokine cu efect citotoxic.

i) Frecvența crescută a tipurilor HLA-DR cu determinare genetică în reglarea răspunsului imun (Lauras B., 1980 ; Albrechtsen Y., 1980, Mackintosh, 1978) ar explica reacția imunologică anormală la gliadină (Strober, 1979).

j) Cu ajutorul anticorpilor monoclonali (Olives J. P. și col., 1984) au dovedit prin identificare imunohistochimică creșterea semnificativă a limfocitelor T supresoare citotoxice (OK_{187}), fenomen observat și în intoleranța la proteinele laptelui de vacă.

Din toate aceste experimente se desprind următoarele concluzii : *a)* în celiachie există o imunopatologie enterocitară ; *b)* gliadina cu rol de imunoalergen nu exercită un efect toxic direct, ci prin intermediul unui factor endogen (mecanism efector endogen) de natură umorală sau celulară, specificat de gena enteropatiei glutenice *c)* inițierea *marker*-ului histologic (atrofia vilozitară) se face prin reacție antigen-anticorp cu participarea Ig A și a complementului ; *d)* efectul toxic ar putea fi mediat de celulele T sau B. Antigenii de histocompatibilitate (HLA-B_8, HLA-DR, HLA-DRW) ar facilita legătura dintre complexul imunologic și epiteliul intestinal (*fig. 51*).

Scanned with OKEN Scanner

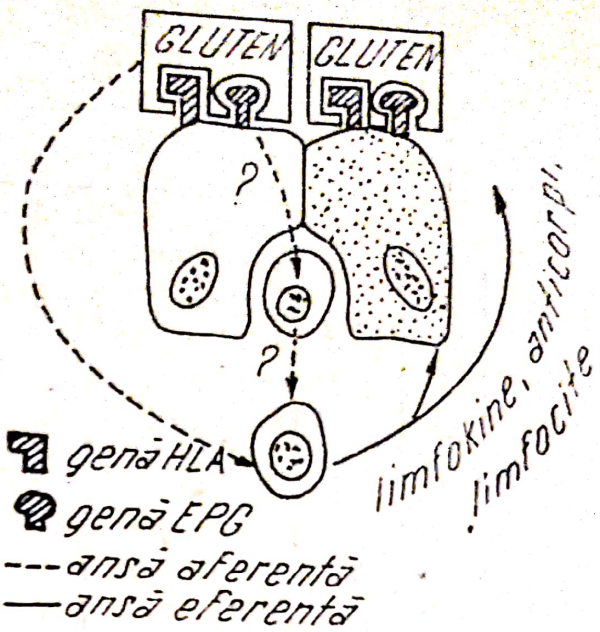


Fig. 51 — Schema imunopatogeniei în celiachie. Glutenul se fixează pe receptorul enterocitar determinat genetic (gena HLA și gena enteropatiei glutenice — EPG). Stimulate de complexul antigen-receptor, limfocitele din lamina propria generează substanțe citotoxice (limfokine) (Falchuk L., 1978)

11.5.4. Alte teorii patogenice

— Sensibilitatea la gluten ar fi determinată de reducerea celulelor Paneth din mucoasa jejunală (Ward M. și col., 1979). În sprijinul acestei ipoteze se înscrie scăderea lizozimului din mucoasă și creșterea titrului în ser.

— Existența unui defect de membrană la suprafața celulară (alterarea glicoproteinelor) ar permite glutenului să acționeze ca o lectină. Reacția gluten-glicoproteine ar iniția efectul toxic al glutenului față de enterocit (Weiser și Douglas, 1976).

Aceste teorii nu sînt incompatibile cu concepția imunologică a celiachiei (Rieu D., 1980).

11.6. Fiziopatologie

Complexul perturbărilor întîlnite în celiachie sînt dominate de sindromul de malabsorbție generalizată. La baza tuturor verigilor fiziopatologice se află leziunile histoenzimologice ale mucoasei intestinale care generează tulburări de digestie, de absorbție și transport a principiilor nutritive, precum și modificări de motilitate însoțită de stază intestinală. Răsunetul global asupra funcțiilor intestinale include și modificări ale hormonilor intestinali care accentuează unele laturi patologice (fig. 52).

Malabsorbția lipidelor, exteriorizată prin *steatoree* se realizează multifactorial prin : *a)* reducerea suprafeței de absorbție intestinală ; *b)* pierderea de lipide în cadrul procesului exacerbat de exsudație intestinală ; *c)* insuficiența enzimatică a pancreasului exocrin, mai ales de lipază, la aceasta contribuind și reducerea secreției intestinale de secretină-pancreozimină (Di Magno și col., 1972) ; *d)* scăderea funcției biliare și a activității de emulsionare a grăsimilor prin reducerea secreției

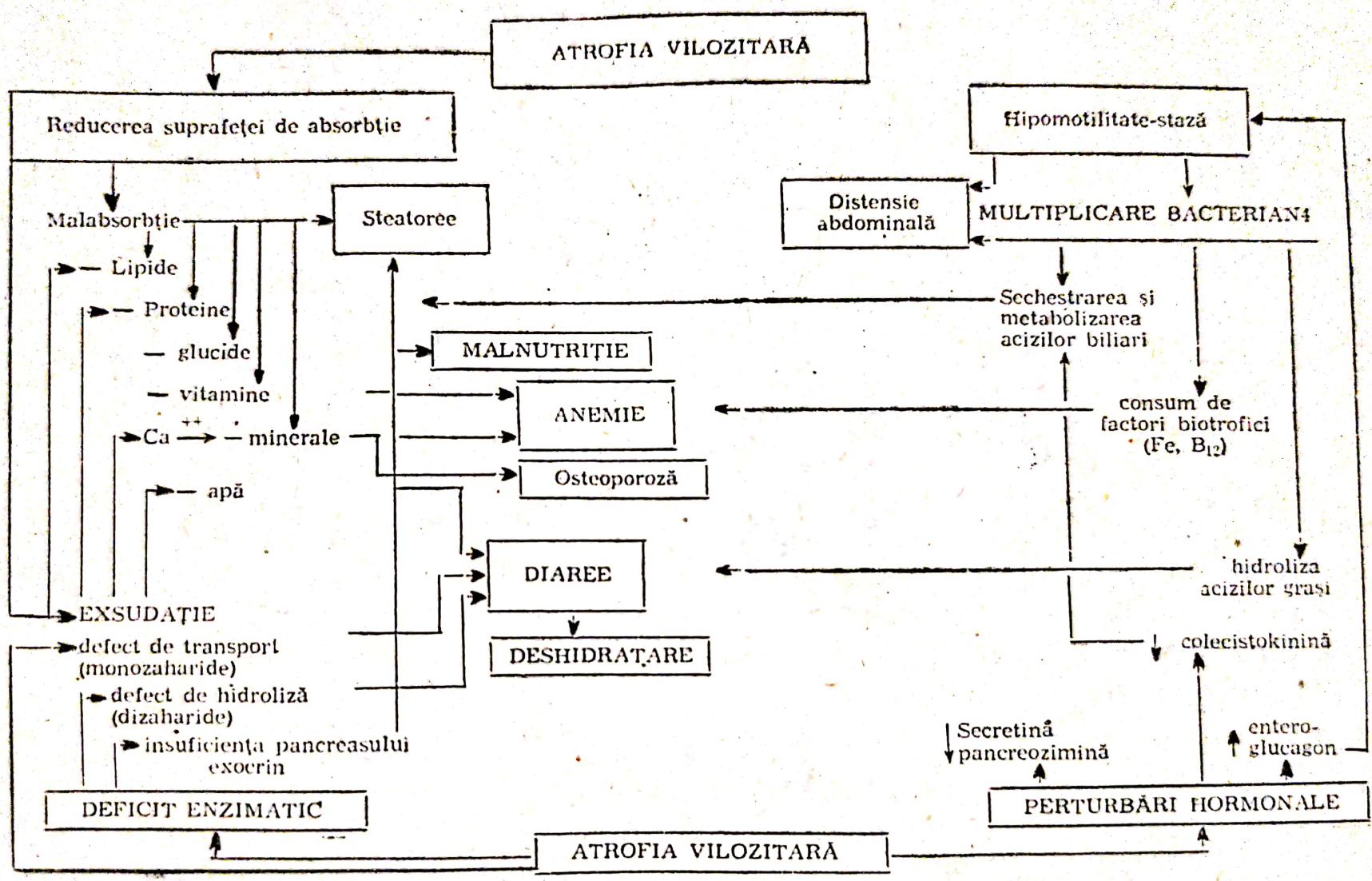


Fig. 52 — Fiziopatologia celiachiei

de colecistokinină, *f)* devierea funcțională a acizilor biliari prin sechestrarea și metabolizarea lor de către flora bacteriană multiplicată în jejun ; prin deconjugare și alfa-dehidroxilare se formează acizi biliari liberi în jejunul proximal (Grigorescu M. și col., 1982), lipsiți de caractere emulsionante asupra grăsimilor. Acizii grași alimentari, cu lanț lung de atomi de C neabsorbiți sînt hidroxilați sub acțiunea bacteriilor din specia Enterococi, Clostridium, Pseudomonas. Acizii grași hidroxilați inhibă absorbția apei și electroliților și determină pe calea sistemului adenil-ciclază-AMP-ciclic o secreție de apă și electroliți, conducînd la apariția diareei.

Malabsorbția proteinelor manifestată prin *edeme* rezultă din acțiunea combinată a reducerii suprafeței de absorbție cu exsudația intestinală (enteropatia exsudativă).

Malabsorbția glucidelor, avînd ca expresie clinică *diareea apoasă* (complicînd sau alternînd cu steatoreea) este consecința mai multor mecanisme dintre care cel mai important este deficitul enzimatic dizaharidazic, din marginea în perie a mucoasei intestinale. Intoleranța la lactoză (și mai rar la toate dizaharidele) este cunoscută în celiachia manifestă. În formele avansate transportul activ al monozaharidelor este defectat, complicînd malabsorbția glucidelor și accentuînd diareea osmotică.

Malabsorbția apei și electroliților este dublată de o inversare a fluxului de apă entero-sistemic, prin perturbarea pompei de Na și K și activarea adenil-ciclazei enterocitare, care determină o secreție hidroelectrolitică crescută în intestin. Pierderile de lichide sînt accentuate în timpul crizei celiace, cînd se produce o stare severă de deshidratare. Hipopotasemia accentuează hipotonia și hipomotilitatea intestinală, care este întreținută și de secreția hormonală crescută de enteroglucagon. Hipocalcemia, la care contribuie și alți factori decît reducerea absorbției intestinale (hipovitaminoza D, formarea de săpunuri insolubile cu grăsimile neabsorbite) generează osteoporoza, semn constant în celiachie.

Deficitul de oligoelemente (Fe, Mg, Cu) produs prin pierderile intestinale crescute contribuie împreună cu consumul de factori biotrofici (Fe, vitamina B_{12}) la apariția anemiei carențiale.

Malabsorbția vitaminelor este globală. Steatoreea se întovărășește cu eliminare crescută de vitamine liposolubile (A, D, E, K), tabloul clinic fiind încărcat de manifestările acestei carențe în funcție de intensitatea ei (distrofia tegumentelor și fanerelor, hemoragii, echimoze). Dintre vitaminele hidrosolubile, perturbarea homeostaziei acidului folic este cea mai evidentă rezultînd din aportul scăzut (inapetența recunoscută a bolnavilor), absorbția deficitară și utilizarea defectuoasă prin activitatea scăzută a enzimei formimin-transferaza în cadrul carenței marțiale. Pe lîngă anemia cu caracter megaloblastic, hipofolicemia se manifestă cu reducerea capacității de regenerare a epiteliului intestinal. Consecință inevitabilă, cu atît mai pronunțată cu cît copilul este mai mic, este malnutriția și oprirea procesului de creștere. Carența proteino-calorică (aport redus, malabsorbție, pierderi intestinale crescute), închide un cerc vicios prin agravarea leziunilor intestinale.

Scanned with OKEN Scanner

11.7. Simptomatologie

Modalitățile de exprimare clinică a celiachiei sînt foarte variabile, cu debut precoce sau tardiv, cu tablou clinic sever sau paucisimptomatic, făcînd necesară în unele situații experiența medicului pentru sesizarea și interpretarea unor semne clinice în favoarea diagnosticului. Se spune că în ierarhia examenelor, cele clinice sînt esențiale pentru orientarea investigațiilor etiologice, dar nici un semn clinic nu este specific pentru atrofia vilozitară și pentru diagnosticul de celiachie.

11.7.1. **Debutul** bolii se notează în mod obișnuit între 8—24 luni, cea mai mică vîrstă comunicată fiind de 3 luni (Silverman, 1983). Introducerea timpurie a alimentelor solide (făinoase cu lapte) înainte de vîrsta de 4 luni a dus la cunoașterea formelor clinice cu debut precoce. Debutul cu diaree este rareori menționat după 3 ani (manifestările digestive trecînd cu vîrsta pe un plan secundar).

Modul de exprimare poate fi acut (ca o enterocolită) mai ales la sugari, cu cît vîrsta acestora este mai mică. Debutul real se pierde de multe ori într-un istoric încărcat de episoade diareice cu caracter recurent. La copilul mic boala poate fi inițiată de modificarea treptată a scaunelor spre aspectul steatoreic. Indiferent de modalitatea de debut există întotdeauna un *interval liber* de cîteva luni de la introducerea glutenului pînă la apariția primelor simptome.

11.7.2. **Perioada de stare.** După descrierea clasică tabloul clinic este complet în jurul vîrstei de 18 luni, la un copil la care semnele digestive s-au manifestat între 6 și 12 luni. Aspectul general este frapant prin semnele de panmalabsorbție. Hipotrofia este accentuată (greutatea sub percentila a 3-a), înălțimea este sub cea corespunzătoare vîrstei. Abdomenul este destins, contrastînd cu starea de slăbire, mai accentuată la membre și fese. Fața este în general rotundă astfel că la un copil îmbrăcat nu se bănuește gradul de emaciere după aspectul feței *(fig. 53)*.

Diareea cronică se întîlnește la peste 80% din cazuri. Este simptomul major, care împreună cu abdomenul mărit de volum și malnutriția realizează „sindromul celiac" definit de clinicieni în trecut. Diareea este intermitentă, corelată cu infecții respiratorii sau interpretată ca o gastroenterită acută înainte de a căpăta caracterul cronic. În 50% din cazuri are caracterele steatoreei, cu unul sau două scaune pe zi, voluminoase, neformate (semilichide, păstoase) de culoare deschisă alb-gălbuie, lucioase, uneori cu aspect grăsos, aderente de pereții oliței (spălarea acesteia se face cu dificultate). Steatoreea poate să existe izolat, fără diaree.

Într-un număr mic de cazuri diareea este apoasă, profuză determinînd tulburări metabolice (acidoză) ce se corectează prin hidratare parenterală.

În 10—15% din cazuri, mai ales la copii de vîrstă peste 3 ani, celiachia evoluează fără diaree. La aproximativ 10% din bolnavi diareea este înlocuită cu constipație (prin hipomotilitate intestinală accentuată — Silverman, 1983).

Scanned with OKEN Scanner

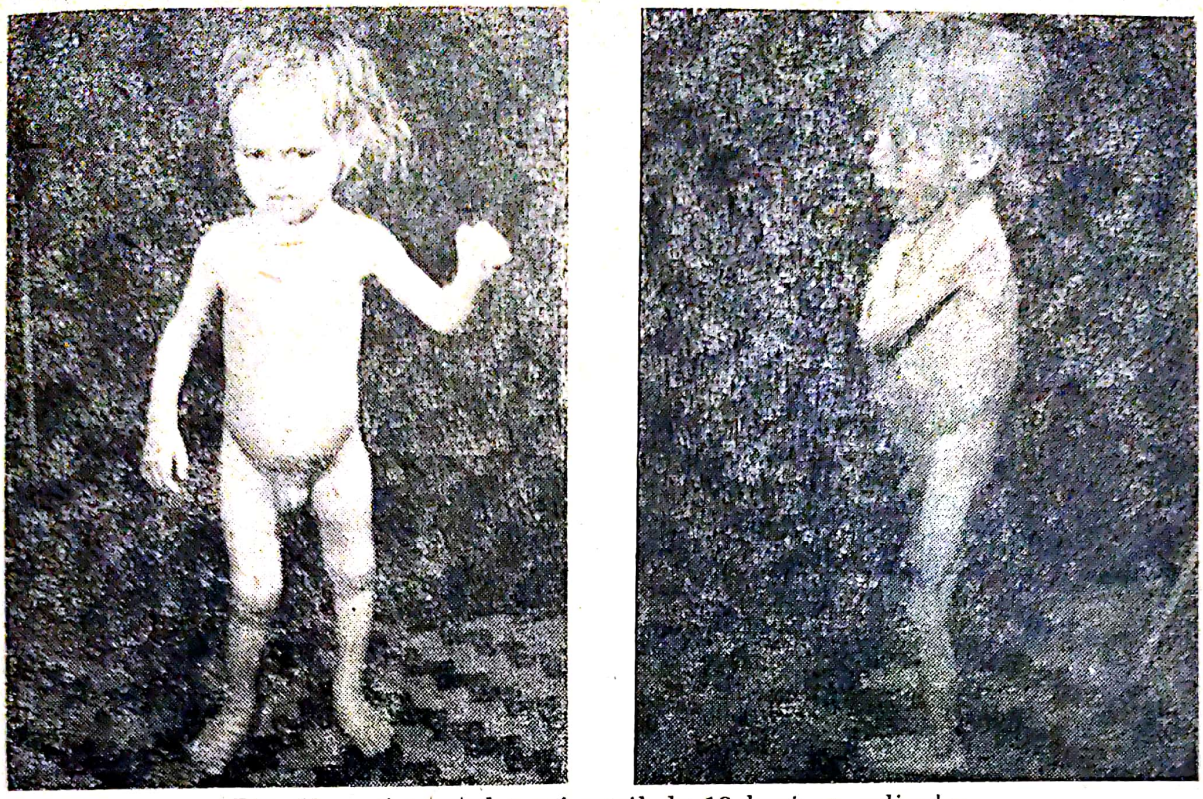


Fig. 53 — Aspectul unui copil de 18 luni cu celiache

Vărsăturile și *durerile abdominale* se asociază mai frecvent cu constipația.

Anorexia considerată un semn constant este notată în 57% din cazuri de Polonovski C. (1981) și mai puțin frecvent în alte statistici (35% din cazuri, Ghisolfi și col., 1980).

Abdomenul este destins prin hipotonia musculară, prin hipomotilitatea intestinală și prin acumularea de lichide și gaze în intestin, constituind unul dintre semnele cele mai constante (83% Polonovski, C., 1981). Uneori, prin subțirimea peretelui intestinal se întrevăd ansele intestinale dilatate.

Oprirea procesului de creștere (65—75% din cazuri), manifestată prin hipotrofie staturo-ponderală, este consecința intervenției conjugate a aportului alimentar scăzut, a malabsorbției și a pierderilor intestinale. „Nanismul intestinal" poate fi unica manifestare evidentă a celiachiei, la copilul școlar (Leveque B. și col., 1979). Studiile hormonale au arătat în aceste cazuri nivele scăzute ale somatomedinei (Kerpel Fronius, 1977; Leveque B. și col., 1979).

Frecvența opririi procesului de creștere a determinat recomandarea biopsiei intestinale ca examen de *screening* al celiachiei la copiii cu statură mică și întîrziere osoasă, mai ales în prezența anemiei (carență de acid folic și fier). Corespondentul radiologic al hipotrofiei staturale este *întîrzierea vîrstei osoase* și *osteoporoza*. Aceasta din urmă este socotită ca semn major la bolnavii peste vîrsta de 3—4 ani și la adolescenți. Osteoporoza este consecința hipocalcemiei și hipovitaminozei D. În formele severe osteoporoza poate determina fracturi spontane ale oaselor lungi. La vîrste mici hipocalcemia se însoțește de *tetanie*. Rahitismul este rareori întîlnit din cauza opririi procesului de creștere.

Edemele periferice sînt expresia pierderilor proteice. Ele sînt localizate de predilecție la extremitățile distale ale membrelor și întregesc aspectul deplorabil al copilului cu celiachie în stadiul activ de boală.

Alte semne, întîlnite cu o frecvență variabilă sînt paloarea tegumentelor, semne de carență de vitamina A (dermatoze, distrofia firului de păr) de vitamină K (echimoze, epistaxis, rareori hemoragii intestinale), degete hipocratice, limbă geografică, dentiție întîrziată, gene lungi.

Modificări comportamentale. De regulă, pe măsura evoluției bolii, copilul își schimbă comportamentul, devine apatic sau irascibil, este retras, nemulțumit, refuză relațiile cu alți copii și cu membri familiei, este nepăsător la ce se petrece în jur și uneori chiar ostil mediului social.

11.8. Explorarea paraclinică și de laborator

11.8.1. Confirmarea biologică a malabsorbției (vezi pag. 185)

11.8.1.1. *Excreția de grăsimi fecale*

Măsoară obiectiv steatoreea. Aportul necesar de lipide în cursul efectuării probei este de cel puțin 50 g/zi (Lebenthal, 1981). În celiachie se pierd 15—35% (normal pînă la 10%) din grăsimile ingerate sau peste 4,5 g/24 h la copii și peste 3,5 g/24 h la sugar. Pe un lot de 35 copii cu celiachie Silverman și col. (1983) au găsit o eliminare de lipide de 8,2±4,2 g/24 h. Structural sînt formate din acizi grași și săpunuri. Pierderile de lipide sînt mai mici decît în fibroza chistică de pancreas (17±10,5 g/24 h, la 43 de copii, după același autor), în compoziția lor predominînd grăsimile neutre.

11.8.1.2. *Testul la D-xylază*

Este considerat cel mai sensibil test *screening* pentru celiachie. Determinarea urinară (normal se elimină peste 20% din cantitatea administrată, în primele 9 ore) nu se mai recomandă din cauza dificultăților de recoltare a urinii. Xylozemia la 1 oră este pozitivă pentru diagnostic (rezultat anormal) cînd valorile sînt egale sau mai mici de 20 mg%. Întrucît există situații de celiachie confirmată în care xylozemia este mai mare decît 20 mg%, unii autori au crescut valoarea limită a normalului la 25 mg% (Morin C. L., 1979) și se estimează că este posibil să crească pînă la 30 mg%. După 8—12 zile de la excluderea glutenului din alimentație testul se normalizează. De aceea este bine ca efectuarea lui să se facă printre primele investigații. O xylozemie normală nu exclude o atrofie vilozitară, după cum o xylozemie sub 20 mg% poate fi găsită la indivizi normali.

11.8.1.3. *Explorarea metabolismului proteic*

Pierderile anormale de azot prin scaun se întîlnesc la aproximativ 50% din bolnavi. Ele se datorează enteropatiei exsudative, exfolierii celulare crescute și scăderii incorporării aminoacizilor în mucoasa atrofică.

Scanned with OKEN Scanner

Proteinemia este scăzută sub 6 g% și în formele severe de exsudație proteică, similară cu cea din limfangiectazia congenitală, sub 5 g%. Albuminemia scade sub 3,5 g%. La valori sub 2,8 g% apar edemele hipoalbuminemice. Determinarea pierderilor fecale se poate face prin metoda *clearance*-ului cu albumină marcată (Cr^{51}).

11.8.1.4. *Exploatarea funcției pancreatice* (vezi pag. 187)

Se face în cazurile în care se suspectează o alterare a funcțiilor pancreasului exocrin (eliberare inadecvată de colecistokinină). Testul sudorii este obligatoriu nu numai pentru diagnosticul diferențial al celiachiei dar și pentru că există situații în care enteropatia glutenică se asociază cu fibroza chistică de pancreas (Silverman, 1983).

11.8.1.5. *Investigații hematologice*

Hemograma atestă de regulă anemia hipocromă prin carență de fier și acid folic. La producerea anemiei mai pot concura hipoproteinemia, deficitul de vitamină B_{12}, cînd malabsorbția este întîlnsă pînă la zona ileală a intestinului subțire, carențele de cupru și de vitamine B_6 și E. Prin caracterul multifactorial anemia poate fi necaracteristică, cu o componentă hipocromă hiposideremică și una macrocitară.

Sideremia este scăzută sub 50 %. Hipofolicemia (valori mai mici de 3,5 nanograme/ml) se întîlnește la 75—92% din pacienți. Testul hiperfolicemiei provocate este considerat ca cel mai semnificativ pentru malabsorbție (Navarro, 1979, Polonovski C., 1981). El constă în administrarea a 5 mg de acid folic/m^2 s.c., pe cale orală și dozarea acidului folic după 2 și 4 ore. În 92% din cazuri curba folicemiei este plată. Un test mai simplu, folosit la adult (Grigorescu — Sido, 1973) este dozarea FIGLU (acidul formiminoglutamic) în urină, după încărcarea orală cu L-histidin-monohidroclorid-monohidrat. În deficitul de acid folic se produce un blocaj la metabolizarea FIGLU (faza de conversie a histidinei în acid glutamic sub acțiunea acidului tetrahidrofolic, la nivelul FIGLU) cu eliminarea crescută a acestuia în urină (Lemonier și col., 1967, citat de Dumitrașcu D., 1984). Pentru diferențierea de anemia macrocitară secundară deficitului de vitamina B_{12}, rezultatele se confruntă cu cele ale testului Shiling (test de absorbție ileală).

11.8.2. Examenul radiologic

11.8.2.1. *Radiologia oaselor* oferă două elemente ajutătoare pentru diagnostic : *a)* întîrzierea vîrstei osoase la bolnavii netratați și *b)* demineralizarea oaselor cu aspect de osteomalacie și osteoporoză. Grosimea corticalei este redusă *(fig. 54)*. Osteoporoza este un semn valoros în ceilachie la copilul mare și adolescent, uneori principala manifestare, care poate determina fracturi spontane (Elias T. Hajjar și col., 1977). Semnele gastro-intestinale în aceste cazuri pot fi minime dar cu steatoaree prezentă (Julrgens

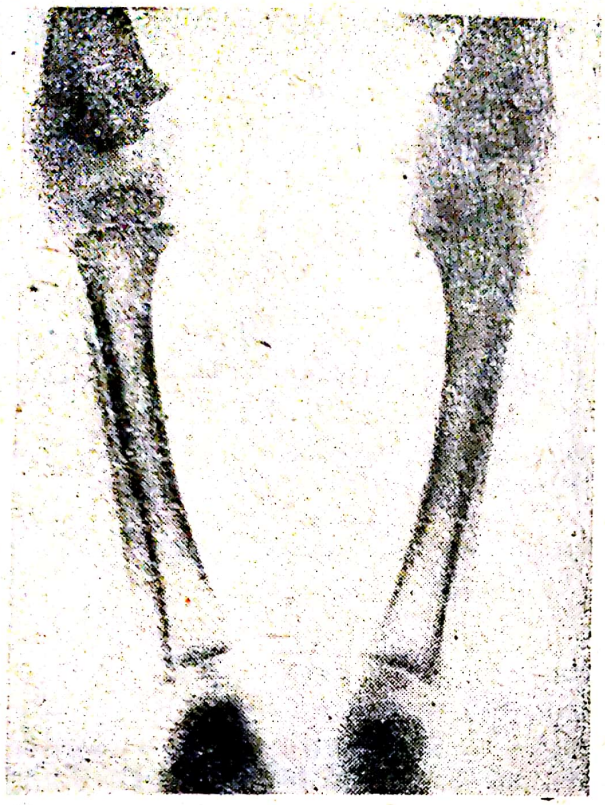


Fig. 54 — Celiachie. Osteoporoză cu subțierea corticalei oaselor lungi

și col., 1956, Mann J.B. și col., 1979, Powell R.C. și col., 1961). Zonele cu țesut demineralizat se pot organiza sub forma unor linii fine radiotransparente. Localizarea lor la nivelul corticalei oaselor lungi constituie zonele Looser. Modificările osoase din celiachie se datorează malabsorbției calciului și hiperparatiroidismului secundar generat de hipocalcemie. Biologic se constată hipocalcemie și hipofosforemie, eliminare urinară scăzută de calciu și crescută de fosfor (Dumitrașcu, 1984).

11.8.2.2. *Radiologia intestinală*

Tranzitul baritat arată unele modificări caracteristice care au căpătat denumirea de imagini de *intestin subțire funcțional*. Ele constau în *dilatarea* anselor jejunale, *segmentarea* substanței baritate care mulează ansele dilatate și *hipersecreția* din lumenul intestinal, care produce floculareа bariului. Se mai notează îngroșarea pliurilor mucoase *(fig. 55)*. Tranzitul intestinal este în general accelerat, substanța baritată pătrunzînd rapid în intestinul subțire. Uneori, în cazurile severe, tranzitul este încetinit, prin alterarea dinamicii intestinale și hipersecreție.

Cu ajutorul clismei baritate se poate evidenția uneori un *megacolon funcțional* (dilatarea anselor colonului) ca urmare a interesării parietale, acțiunii unor hormoni digestivi și a unor reziduri neabsorbite.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 55 — Celiachie. Radiografie intestinală cu bariu : a) se remarcă tranzitul intestinal accelerat, la 20′ de la ingestia bariului ; b) anse intestinale dilatate, alternînd cu anse spastice. Fragmentarea și floculareа bariului

Examenul radiologic al intestinului permite diagnosticul diferențial cu unele malformații (malrotație, stenoză segmentară, stenoză ileală), stări susceptibile de a produce malabsorbție, dar nu se face de rutină, modificările funcționale constatate în celiachie fiind necaracteristice

11.8.3. *Reactivitatea imunologică nespecifică*

Se poate testa în laboratoare specializate. Principalele aspecte imunologice favorabile diagnosticului de celiachie sînt : *a) Creșterea Ig A seric* în fazele acute, la 60—80% din bolnavi, *b)* Titrul înalt al *anticorpilor antireticulină* tip R_1, la 50% din cazuri (dispar după o lună de la excluderea glutenului din alimentație), *c)* Titrul semnificativ crescut de *anticorpi antigliadină*. (Shmerling D. H., 1975) la 100% din cazuri, prin metoda imunofluorescenței (Unsworth D. J. și col., 1981) și numai în 12%—15% în cazurile de malabsorbție de alte etiologii (Unsworth D. J. și col., 1981, Bürgin-Wolff A. și col., 1983). Testul este negativ în cazurile cu gastroenterită acută severă la copii care primesc gluten, dovedind că formarea anticorpilor antigliadină nu sînt induși de alterarea permeabilității la

macromolecule. Titrul egal sau mai mic de 1/20 al anticorpilor la gliadină reprezintă un test negativ, care face improbabil diagnosticul de celiachie. Titrul ușor crescut 1/20—1/40 dă indicația efectuării biopsiei intestinale, în cazul unui tablou clinic sugestiv. Titrul moderat crescut sau crescut, egal sau mai mare de 1/80 este puternic sugestiv pentru celiachie și reprezintă o indicație fermă pentru biopsia intestinală. Testul este considerat valoros în etapizarea investigațiilor în această afecțiune, avînd o sensibilitate de 100% (pozitiv la bolnavi) și o specificitate de 84% (negativ la indivizii fără celiachie), *d) Prezența factorului de inhibare a migrării leucocitare*, la contactul cu fracțiunile gliadinei, în 96% din cazuri (Askhenazi A., 1978). Intradermoreacția pozitivă cu subfracția B_2 a glutenului care determină o reacție de tip Arthus (Anand B. și col., 1977, Logan R. F. și col., 1978) este părăsită în prezent, rezultatele fiind discordante (Polonovski C., 1981).

11.8.4. **Biopsia intestinală** (B I)

În fața unui tablou clinic și biologic sugestiv pentru celiachie se impune efectuarea biopsiei intestinale, considerată element cheie pentru diagnostic. Biopsia se practică după corectarea eventualei hipoprotrombinemii (prin hipovitaminoză K). Elementele histologice (vezi pag. 251) care pledează pentru celiachie sînt : — atrofia vilozitară subtotală sau totală, — index mitotic ridicat (evaluează regenerarea), — limfocitele intraepiteliale în număr crescut (procentul ridicat de teliolimfocite), — infiltratul inflamator prezent în corion, — hiperplazia glandulară.

Examenul de imunofluorescență arată bogăția plasmocitelor Ig A formatoare.

Examenul histoenzimologic poate arăta scăderea globală a dizaharidazelor, în special a lactazei. Se subliniază caracterul omogen al leziunilor. În *lamina propria* s-a descris, în unele cazuri, o infiltrație colagenică situată în porțiunea subepitelială. Această observație histologică definită în prezent „sprue colagenic“ este corelată cu particularitatea că bolnavii respectivi nu răspund la dieta glutenoprivă. Încadrarea nosologică a acestui tip de celiachie nu este făcută încă (Silverman, 1983). Modificările histologice și enzimologice se întîlnesc predominant în jejunul proximal. În 40% din cazuri se constată și leziuni ale mucoasei ileonului. Există o corelație pozitivă între severitatea simptomelor și întinderea leziunilor.

Leziunile mucoasei intestinale din celiachie se mai pot întîlni în numeroase alte afecțiuni (gastroenterite infecțioase, giardioză — infestație severă, intoleranța la proteinele laptelui de vacă, defecte imune, anemie feriprivă severă, Kwashiorkor, diaree rebelă, sindromul de contaminare a intestinului subțire, sprue tropical, hipogammaglobulinemie, enterita regională, dermatita herpetiformă), în contexte clinice și biologice în care malabsorbția și diareea se intrică cu malnutriția. În aceste boli atrofia vilozitară este în general parțială, de diferite grade, leziunile sînt mai puțin omogene și de durată mai scurtă (cu excepția diareei rebele). Un examen atent poate discerne unele particularități histologice ale dife-

Scanned with OKEN Scanner

ritelor afecțiuni care debutează cu leziuni histologice ale mucoasei intestinale (tabel 21).

Tabelul 21

Aspecte histologice în bolile intestinului subțire (Sleisenger-Fortrandt, 1975)

Boala	Vilozități	Cripte	Epiteliu	Lamina propria
Normal	înalte	raport vilozități/cripte: 4/1	columnar, rare celule rotunde	cîteva plasmocite, histiocite, limfocite, eozinofile
Celiachie	turtite AVT, AVS	foarte adîncite VC 3/1	cuboidal	infiltrat plasmocitar puternic
Sprue tropical	semiturtite, AVP	moderat adîncite V/C = 3:1	columnar-cuboidal	infiltrat limfocitar
Parazitoze	normale sau turtite	normale	normal sau ușor cuboidal	infiltrat — plasmocite ocazional — limfocite — eozinofile
Hipogammaglobulinemie	turtite, AVT, AVS	normale	normal sau cuboidal. Giardia poate fi +	hiperplazie limfoidă nodulară. Absența sau reducerea plasmocitelor
Limfangiectazia	lărgite ; dilatații limfatice	normale	normal	dilatarea canalelor limfatice
Maladia Whipple	AVP, lărgite	normale	columnar (normal)	macrofage spumoase cu depozite PAS + Microscopie electronică = bacterii
Enterită regională	scurtate sau normale	normale	normal sau ușor cuboidal	infiltrație cu celule rotunde
Dermatita herpetiformă	turtite, AVT, AVS, AVP	adîncite V/C 3/1	cuboidal	infiltrat plasmocitar
Jejunita negranulomatoasă	scurtare sau turtite	normale sau abcedante	normal → cuboidal zone ulcerate	infiltrat cu polimorfonucleare și celule
IPLV	AVP-AVT	normale sau modificate	cuboidal	infiltrat limfocitar, eozinofile, plasmocitar

Legenda : AVT = atrofie vilozitară totală ; AVP = atrofie vilozitară parțială ; AVS = atrofie vilozitară subtotală ; IPLV = intoleranța la proteinele laptelui de vacă.

Biopsia intestinală se mai indică la apariția semnelor cît de puțin suspecte la un membru al familiei bolnavului cu celiachie patentă și în cazurile cu dermatită herpetiformă (Duhring Brocq) cu deficit de Ig A.

11.8.5. Investigații în scop de cercetare

Cuprind efectuarea *culturilor organotipice* din specimenele de biopsie intestinală ale bolnavilor cu celiachie în evoluție, unele *teste imunologice* (factorul de inhibiție leucocitară, testul de transformare limfoblastică) și *tipajul HLA* A și B ca factori predispozanți pentru dezvoltarea celiachiei.

Scanned with OKEN Scanner

11.9. Diagnosticul celiachiei

11.9.1. **Diagnosticul pozitiv** în celiachie este rezultatul final al confruntării datelor anamnestice și clinice cu datele de laborator și histopatologice în trei stadii succesive : în perioada activă a bolii, în faza de remisiune și în stadiul de recădere a leziunilor după încărcarea controlată cu gluten, cu respectarea unui protocol bine stabilit.

11.9.1.1 *Protocolul cu trei biopsii intestinale*

a) În perioada *activă* a bolii suspectarea diagnosticului de celiachie se bazează pe datele anamnestice (apariția tulburărilor digestive după folosirea glutenului în alimentație, aspectul caracteristic al scaunelor, întîrzierea sau oprirea creșterii, schimbarea comportamentului social), pe date clinice, dominate de sindromul celiac (diaree cronică, abdomen mărit de volum, malnutriție) și pe criteriile de laborator și paraclinice (sindromul de panmalabsorbție și modificările histologice (atrofie vilozitară subtotală sau totală), observate prin biopsia intestinală. Întrunirea acestor criterii este urmată de instituirea unui protocol terapeutic cu dietă glutenoprivă.

b) Faza de *remisiune* se instalează lent. Ameliorarea apetitului și normalizarea scaunelor se face după 7—10 zile de regim fără gluten. Reluarea creșterii ponderale se face în decurs de 3—4 săptămîni. Remisiunea biologică poate fi constatată după 1—3 luni. Recuperarea greutății și înălțimii se fac în 9—15 luni. Maturația osoasă și normalizarea histologică a mucoasei se realizează după 1—2 ani de tratament dietetic.

Această evoluție întărește suspiciunea de celiachie. Dovada normalizării morfologice a mucoasei intestinale se face prin efectuarea unei biopsii (a 2-a, în succesiunea investigației histologice) după o evoluție de 2 ani cu regim glutenopriv *(fig. 56)*.

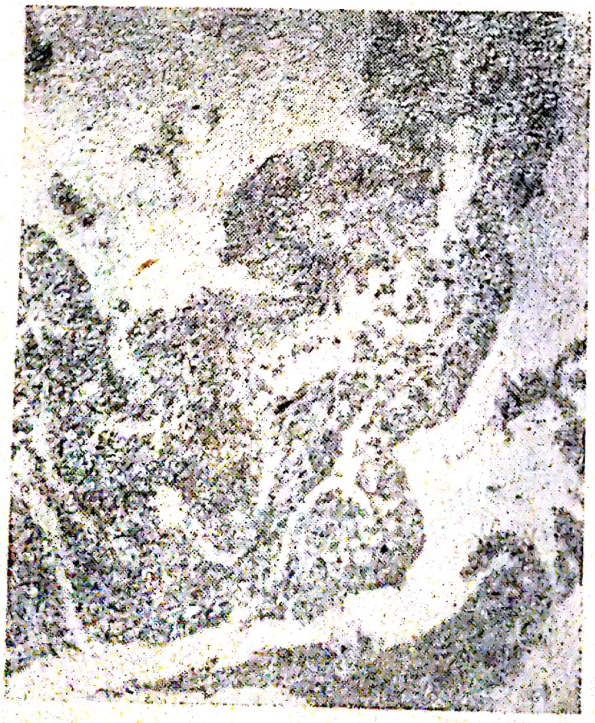


Fig. 56 — Celiachie în faza de remisiune, copil de 18 luni. Prelevat bioptic (Clinica de Pediatrie „Emilia Irsa"). Mucoasă intestinală de aspect normal, după 1 an de dietă glutenoprivă (biopsia a 2-a)

Scanned with OKEN Scanner

c) Testul de încărcare cu gluten (de obicei introducerea produselor făinoase în alimentație) se aplică după constatarea normalizării mucoasei intestinale. În cazul celiachiei (intoleranța autentică sau primară la gluten) se produce reapariția leziunilor mucoasei intestinale, manifestate cu congestie, edem, creșterea densității celulare în corion, scurtarea și lărgirea vilozităților și alterări ale celulelor epiteliale. Aceste modificări se constată prin efectuarea celei de a 3-a biopsii intestinale care certifică în felul acesta celiachia și marchează conduita terapeutică pe toată durata vieții (dietă fără gluten). *(fig. 57)*. Dacă aspectul histologic al mucoasei intestinale se menține normal după încărcarea cu gluten se pune problema unei intoleranțe tranzitorii la gluten și se exclude diagnosticul de celiachie. Perioada dintre inițierea testului de încărcare cu gluten și recăderea histologică este variabilă, avind un caracter individual. Sînt raportate cazuri de recădere histologică după 6 ore de la ingestia glutenului (Jos J. și col., 1969), după 24 ore (Bayless și col., 1962). Prin instilarea directă în ileon a glutenului sau gliadinei, recăderea s-a produs între 4 și 6 ore (Rubin și col., 1962). Majoritatea autorilor sînt de părere că reproducerea leziunilor mucoasei intestinale sub gluten se face în cel mult 6 săptămîni (Katz și Aubery, 1975). Sînt autori care, în absența manifestărilor clinice și biologice recomandă temporizarea celei de a 3-a biopsii intestinale pînă la 1—2 ani (Ghisolfi, 1980 ; Hermier, 1980).

După experiența acumulată în Clinica „Emilia Irsa" — București (Maiorescu M., Iacob C., 1982, Prișcu R., Iacob C., 1984) în studiul celiachiei prin protocolul celor trei biopsii, leziunile intestinale sînt constituite în primele 3 luni de regim cu gluten. Amînarea efectuării biopsiei a 3-a după această perioadă nu face decît să accentueze în mod inutil suferința intestinală.

Reacțiile de intoleranță exprimate clinic (stare de indispoziție, anorexie, distensie abdominală, scaune diareice) se observă numai în 25% din cazuri. Constatarea lor impune efectuarea celei de a 3-a biopsii indiferent de timpul scurs de la reintroducerea glutenului. În 50% din cazuri se notează modificări biologice (anemie, teste pozitive pentru malabsorbție).

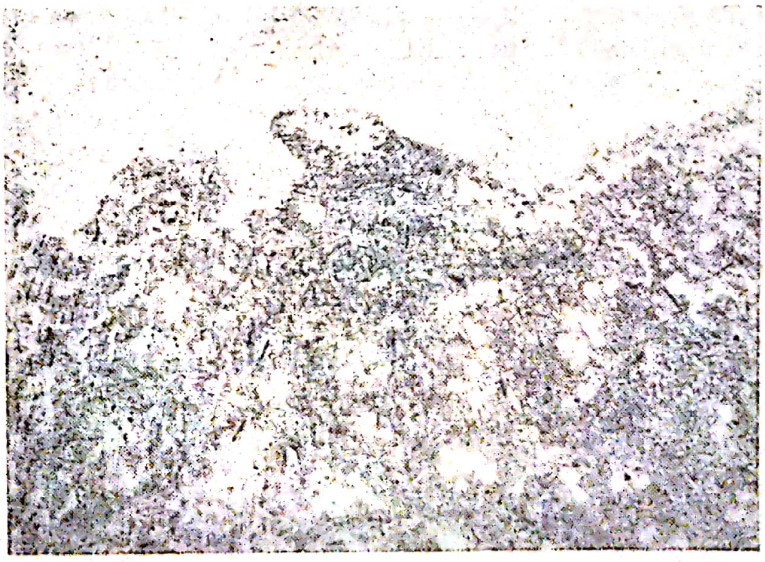


Fig. 57 — Celiachie, copil de 13 luni. Faza de recădere histologică (Clinica de Pediatrie „Emilia Irsa"). Prelevat bioptic. Mucoasă cu atrofie vilozitară totală, hiperplazie glandulară, infiltrat celular și hemoragie în corion, constatate la 2 luni după reintroducerea glutenului în alimentație (biopsia a 3-a) (x 20)

Stabilirea diagnosticului de certitudine în celiachie cere deci un timp îndelungat, respectarea riguroasă a protocolului de investigații, cooperarea familiei și bolnavului, criterii care se realizează cu dificultate.

Uneori tabloul clinic este mai puțin caracteristic, diagnosticul de celiachie trebuind să fie „căutat" în fața unor semne sugestive.

11.9.1.2. *Semne sugestive în celiachia paucisimptomatică* (Polonovski C., 1981).

a) diareea prelungită, cu recăderi, sau cu evoluție cronică ;

b) orice hipotrofie pediatrică (excluderea cauzei endocrine), interesînd greutatea și apoi înălțimea copilului ;

c) anorexia sugarului și copilului, chiar dacă comportă un element psihogen personal sau familial ;

d) orice meteorism abdominal la un hipotrofic cu tulburări digestive minime sau cu constipație (20% din cazuri) ;

e) orice sindrom carențial în protide, vitamine lipo-și hidrosolubile, minerale și oligoelemente care determină : — osteopenie radiologică difuză, cu osteomalacie (carență de calciu) și/sau cu osteoporoză (carență proteică) ; — tetania (hipocalcemică sau hipomagneziemică) ; — edemele și enteropatia exsudativă (hipoproteinemie) ; — manifestările clinice legate de hipoavitaminoze.

În aceste cazuri, cu tabloul clinic la granița simptomatologiei din celiachie, se impune cu atît mai mult respectarea riguroasă a protocolului cu trei biopsii intestinale, singura modalitate de a confirma sau infirma diagnosticul de celiachie.

Acest aspect este valabil și în rarele cazuri de celiachie diagnosticate la vîrsta de copil mic sau școlar.

11.9.1.3. *Diagnosticul după vîrsta de 3 ani*

Cazurile de celiachie diagnosticate după vîrsta de 3 ani sînt în general rare. În statistica lui Wakenier (1975), numai 3 din 68 de cazuri au avut vîrsta peste 3 ani. Manifestările clinice și biologice sînt mult mai sărace decît la sugar și copilul mic. Analizînd 113 cazuri culese retrospectiv într-un studiu multicentric, Hermier M. și col. (1980) au constatat că 26 copii cu celiachie au evoluat asimptomatic sau monosimptomatic. Pe *plan clinic* o valoare deosebită o au hipotrofia staturo-ponderală, sau oprirea creșterii, mergînd pînă la nanism. Semnele digestive sînt puțin întîlnite. Diareea cronică se menționează la aproximativ 30% din cazuri. Dintre semnele extradigestive cel mai constant este osteomalacia. Pe *plan biologic* anemia este un semn valoros. Testele clasice de malabsorbție sînt inconstante. Proba la D-xiloză este patologică în 50—60% din cazuri. Steatoreea este constatată la majoritatea copiilor cu diaree cronică. Din analiza cazurilor monosimptomatice s-a desprins concluzia că în fața unui retard statural armonios celiachia trebuie evocată la egalitate cu deficitul hormonului de creștere ; — în prezența anorexiei și durerilor abdominale cronice, celiachia poate fi incriminată înaintea altor cauze funcționale și psihogene și — în prezența unei osteoporoze, celiachia se situează înaintea formelor idiopatice (Hermier și col. 1980).

Scanned with OKEN Scanner

11.9.2. Diagnosticul tardiv

Stabilirea cu întîrziere a diagnosticului de celiachie se poate întîlni în numeroase circumstanțe :

a) necunoașterea formelor mai puțin tipice la copilul mic și a formelor fără diaree la copilul mare ;

b) interpretarea caracterului inconstant al semnelor digestive ca diarei infecțioase repetate ;

c) în cazul intricării celiachiei cu malnutriția de aport, parazitoze (giardia), enterocolita, alergia la proteinele bovine ;

d) interpretarea unor stări de carență ca fiind prin deficit de aport, neglijînd malabsorbția ;

e) prescrierea unui regim fără gluten pentru beneficiul efectului hipoalergizant, în cadrul tratamentului dietetic antidiareic, ameliorarea trecătoare disimulînd existența celiachiei.

11.9.3. Diagnosticul greșit elaborat

Abaterea de la protocolul de studiu al celiachiei, precizat de INSERM și acceptat de majoritatea pediatrilor expune la riscul formulării unui diagnostic eronat, prin practicarea unor greșeli ca :

a) instituirea regimului fără gluten în cazurile suspectate, scurt-circuitînd biopsia intestinală, practică încă mult răspîndită, ce este formal condamnată, ea nepermițînd confirmarea diagnosticului (Lebenthal E., 1981, Polonovski C., 1981, Silverman, 1983) ;

b) formularea definitivă a diagnosticului de la prima biopsie intestinală ;

c) acreditarea fără rezerve a unor rezultate care pot fi eronate (xylozemia negativă, absența steatoreei, rezultatele unei biopsii defectuos prelucrată) ;

d) neurmărirea în evoluție a bolnavului ;

e) nesocotirea discrepanței dintre semnele clinice și histologice, ce pot exista în unele situații (simptomatologie moderată cu un corespondent histologic sever), sau necunoașterea faptului că leziunile severe de atrofie vilozitară pot să fie determinate de alte boli.

11.9.4. Asocierea cu alte afecțiuni

Diagnosticul pozitiv poate fi dificil de precizat în situații în care celiachia se însoțește de alte stări patologice ca :

— dermatita herpetiformă (Brow J.R., 1972) ; — diabetul juvenil ; în familiile cu celiachie incidența diabetului este crescută ;

— coexistența cu fibroza chistică (Goodchild M.C. și col., 1973) ;

— glutenul de grîu ar fi un factor patogenic al schizofreniei (Singh M.M. și col. 1976).

11.9.5. Diagnosticul diferențial

Steatoreea, semnul biologic major și alte semne de malabsorbție nu sînt specifice pentru celiachie. Ele se întîlnesc în numeroase afecțiuni intestinale, digestive extraintestinale (de cauză pancreatică și biliară) și în afecțiuni extradigestive (boli metabolice și imunologice) Tabel 22.

Diagnosticul diferențial al steatoreei

A. *Boli intestinale*
  a) *Anatomice*
    — malrotația intestinală
    — atrezia
    — duplicația
    — sindromul de intestin scurt
    — limfangiectazia intestinală
  b) *Inflamatorii*
    — Enterita regională
  c) *Parazitare*
    — Giardia lamblia
    — Coccidioza
  d) *Alergice*
    — Intoleranța la proteinele laptelui de vacă
    — Intoleranța la proteinele din soia
    — Intoleranța tranzitorie la gluten
    — Gastroenteropatia alergică
  e) *Infecțioase*
    — Sindromul de intestin contaminat
  f) *Deficit izolat enzimatic*
    — Deficitul de enterokinază
    — Deficitul de tripsinogen
  g) *Medicamentoase*
    — Antibiotice: neomicina
      kanamicina
    — Acid paraaminosalicilic
    — Carbonat de calciu
    — Catarticele (podofilina)
    — Colestiramina
    — Colchicina
    — Metotrexatul
  h) *Etiologie intricată sau neprecizată*
    — Celiachia
    — Sprue tropical
    — Diareea intratabilă a sugarului
    — Malnutriția proteino-calorică
    — Limfomul intestinal

B. *Boli digestive extraintestinale*
  I. *Insuficiența pancreatică*
    a) Fibroza chistică
    b) Sindromul Schwachman Diamond
    c) Pancreatita acută
    d) Pancreatita ereditară familială
    e) Deficit izolat de lipază pancreatică
  II. *Boli hepatice*
    a) Atrezia biliară
    b) Ciroza hepatică
    c) Hepatita

C. *Boli extradigestive*
  I. *Boli metabolice*
    a) Abetalipoproteinemia
    b) Acrodermatita enteropatică
  II. *Boli imunologice*
    a) Agammaglobulinemia
    b) Disgammaglobulinemia
    c) Displazia timică
    d) Boala lanțurilor alfa
    e) Hiperplazia nodulară limfoidă a intestinului subțire

Scanned with OKEN Scanner

11.10. Complicaţiile celiachiei

Sînt legate în general de malabsorbţie.

— *Criza celiacă* este o complicaţie severă ce poate pune în pericol viaţa bolnavului. Este de apariţie rară, în faza activă a bolii şi se caracterizează prin diaree rebelă la tratament, abdomen foarte destins, vărsături, stare de deshidratare, acidoză metabolică, şoc. Această stare poate fi precipitată de o infecţie intercurentă, prelungirea postului.

— *Hipopituitarism* secundar, probabil prin malnutriţie severă.

— *Hipomenoree şi amenoree.*

— *Hepatită toxică* (Pollack D. J., 1971, Lindberg T., 1978).

— *Malignităţi.* La adult s-a descris riscul dezvoltării limfomului malign al intestinului subţire, al esofagului şi stomacului, la bolnavi cu celiachie neglijată (Cerf, 1975, Modigliani, 1975, McCrane, 1975, Marina Fiol, 1977, Cooper H. J. şi col., 1978). Apariţia metaplaziei este favorizată de indicele mitotic crescut în forma activă a celiachiei. Frecvenţa limfoamelor este mai mare la bărbaţi şi este direct proporţională cu durata bolii şi cu nerespectarea regimului fără gluten. Determinările esofagiene sînt de 7 ori mai mari decît cele gastrointestinale (Harris şi col., 1967, citat de Dumitraşcu D., 1984).

— *Ulceraţiile jejuno-ileale şi colice* apar ca o complicaţie extrem de severă la bolnavi adulţi cu celiachie demonstrată anatomoclinic. Simptomatologia de bază se agravează prin apariţia hemoragiilor intestinale şi dezvoltarea stricturilor segmentare cu fenomene de ocluzie intestinală.

— *Neuropatii periferice.* A fost descrisă atrofia cerebeloasă cu proliferare capilară şi demielinizare insulară a măduvei, sugestive pentru encefalopatia Wernicke (Cooke W.T. şi col., 1978).

11.11. Tratamentul celiachiei

11.11.1. Tratamentul dietetic (dietă fără gluten)

Efectele spectaculare pe care regimul glutenopriv le are în tratamentul celiachiei a fost caracterizat de Glanzmann ca „triumfal dieteticii". Esenţa acestui regim constă în suprimarea produselor alimentare care conţin gluten (făinurile din grîu, orz şi secară). Ca şi în instalarea simptomelor prin sensibilizarea la gluten, dispariţia lor se face după o perioadă de latenţă, într-o ordine care începe cu manifestările clinice (după 2—3 săptămîni) şi se termină cu cele histologice (după 1—2 ani) (vezi pag. 268).

La începutul tratamentului nu este posibilă administrarea unui regim alimentar bogat în principii nutritive şi calorii din cauza anorexiei (aport scăzut), malabsorbţiei şi malnutriţiei (toleranţă digestivă scăzută). Un exces alimentar, lipsit de gluten, poate determina exacerbarea diareei. De aceea tratamentul dietetic se face prin respectarea următoarelor principii :

— Aportul cantitativ este *limitat la început*, în relaţie cu dorinţa manifestată a copilului de a primi alimentaţia. În cazul malnutriţiei

severe se inițiază nutriția parenterală pe termen scurt, cuprinzînd aminoacizi, glucoză, lipofundin, vitamine (în special acid folic) săruri minerale (calciu, fier).

— Excluderea dizaharidelor (cel puțin a lactozei) din alimentație în primele 1—2 săptămîni se impune datorită deprimării accentuate a activității enzimelor specifice prin leziunile jejunale. Activitatea sucrazică și maltazică sînt mai puțin interesate. De cele mai multe ori este necesară suprimarea laptelui și a zahărului pentru o perioadă de timp, controlată prin tatonare.

Regimul alimentar, în aceste condiții cuprinde proteine din carne, brînză de vaci, ou, lipide sub forma uleiurilor vegetale, glucide sub formă de glucoză și amidon de orez, făină de porumb, legume fierte. Îmbogățirea lui se face treptat pe măsura dispariției simptomelor de boală și a recuperării nutriționale. Valoarea calorică a regimului alimentar trebuie riguros controlată ținînd seama de nevoile de creștere ale copiilor. Alimentele trebuie pregătite și prezentate sub o formă atrăgătoare cu atît mai mult cu cît sînt eliminate unele produse făinoase agreate de copii.

Alimentele permise și interzise sînt menționate în tabelele 23, 24.

Tabelul 23

Regimul alimentar în celiachie
(alimente permise și interzise)

Tipul alimentului	Permise	Interzise
Băuturi	lapte, suc de fructe, ciocolată pură	cafea instant, ovomaltin preparate de ciocolată din comerț
Făinuri Cereale Pîine Biscuiți Paste	orez, mălai, soia, cartofi, fulgi de porumb, fulgi de orez instant	produse din grîu, secară, orz, ovăz (pîine, biscuiți, patiserie, prăjituri)
Carne Pește Păsări	carne slabă șuncă presată pește slab	mezeluri, cîrnați, tocături, crochete pané, conserve
Ouă	da	
Brînzeturi	toate sorturile	se evită cele fermentate la începutul tratamentului
Fecule	cartofi	se evită fasolea, lintea și mazărea la începutul tratamentului
Legume verzi	toate, fierte	cu prudență : varză, castraveți, ceapă, ridichi
Supe	de legume, carne	din pachet, cu paste alimentare
Materii grase	ulei, margarină, unt, smîntînă	preparate din comerț, conținînd făină, maioneză din comerț

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 23 (continuare)

Tipul alimentului	Permise	Interzise
Fructe	coapte, crude, compoturi	la începutul tratamentului se evită fructele crude, prunele
Desert	orez cu lapte, prăjituri cu făină de orez, tapioca, făină fără gluten. Miere, gem, dulceață, sirop, unele bomboane	prăjituri din comerț, patiserie, înghețată din comerț, caramele, unele sorturi de ciocolată

Tabelul 24

Regim alimentar în celiachie

Copil 1—3 ani, în faza de remisiune (variante)

ora 8,00 250 ml lapte 5% zahăr, fulgi de porumb, fulgi de orez

ora 10,00 carne la grătar, ou fiert, 1—2 cartofi copți, orez cu lapte, fructe, brînză de vaci cu fulgi de porumb

ora 13,00 supă de zarzavat sau de carne,
supă de cartofi cu unt și smîntînă
supă pasată de legume
mămăligă cu brînză și smîntînă
piure sau soté de mazăre, cartofi, fasole verde, morcovi (cu unt sau margarină)
pilaf cu carne
carne de pasăre, vacă, pește, rasol sau la grătar
salată de sezon
prăjituri cu albuș de ou, spumă de albuș cu fructe, peltea, salată de fructe, aromatizate cu vanilie și scorțișoară
pîine și prăjituri din făină fără gluten

ora 16,00 iaurt, orez cu lapte cu garnitură de dulceață sau gem, papanași cu făină de orez sau cu făină fără gluten, budincă de zeamil

ora 20,00 din variantele propuse la orele 13,00

Fabricarea făinei fără gluten (proces tehnologic laborios) a permis prepararea culinară și industrială a unor produse speciale (biscuiți, pîine) folosite de bolnavii cu celiachie.

În țara noastră Clinica de Pediatrie din Tîrgu Mureș în colaborare cu Întreprinderea de panificație „Mureș" a realizat un produs făinos dintr-un amestec de orez, mălai și cartofi din care se prepară o pîine care înlocuiește cu succes pîinea din făina de grîu.

Interesul pentru problema regimului fără gluten, determinat de frecvența celiachiei (manifestă și nemanifestă clinic) a condus la realizarea pe calea ingineriei genetice a unei specii de grîu lipsită de cromosomul 6 A, pe care se află gena ce codifică fracțiunea α gliadină (toxică) din gluten (Kasarda și col., 1978).

Industria alimentară care se ocupă cu preparate gata pentru întrebuințare pentru sugari și copii mici au obligația precizării pe eticheta ambalajului a conținutului „lipsit de gluten".

Educația pacienților trebuie făcută în sensul conștientizării, de la vîrste cît mai mici, a nevoii de discriminare a alimentelor permise și

Scanned with OKEN Scanner

interzise și a recunoașterii produselor comerciale care conțin glutenul sub formă disimulată.

Regimul fără gluten este recomandat în formele confirmate de celiachie pe toată durata vieții. Această „sancțiune", în beneficiul bolnavilor este condiționată de certitudinea diagnosticului prin argumentele anatomo-clinice, fondate pe efectuarea celor trei biopsii. Selecționarea formelor tranzitorii de enteropatie glutenică (secundare leziunilor jejunale din gastroenteritele severe cu malnutriție) întîlnite în general sub vîrsta de 1 an, în care și durata dietei glutenoprive este tranzitorie, nu se poate face decît tot prin protocolul de investigare al celiachiei (menținerea normalității histologice a mucoasei intestinale după testul de încărcare cu gliadină). Această observație face parte din argumentele care stau la baza recomandării (obligativității) studiului etapizat, cu trei biopsii intestinale, în intoleranța la gluten.

11.11.1.1. *Indicațiile reintroducerii glutenului în alimentație*

În contextul enteropatiei glutenice reintroducerea glutenului în alimentație are indicații precise :

a) În cadrul protocolului menționat, cînd se face testul de toleranță la gluten, după 2 ani de dietă glutenoprivă și constatarea remisiunii anatomo-clinice.

b) În cazul intoleranței tranzitorii, cînd nu se mai constată recăderea histologică la cea de a 3-a biopsie.

c) Dacă, în mod eronat, diagnosticul a fost pus numai pe semne clinice și bolnavul a fost supus „în mod empiric" la dietă fără gluten. În acest caz se administrează regimul cu gluten care va fi urmat de o biopsie intestinală efectuată în momentul recăderii clinice (diaree, vărsături, anorexie, slăbire), sau după 3—6 luni în cazurile asimptomatice clinic. Constatarea leziunilor caracteristice impune în continuare atitudinea conform protocolului din celiachie.

11.11.1.2. *Eșecul dietei glutenoprive*

Poate decurge din : — Nerespectarea riguroasă a regimului, eventualitate frecvent întîlnită. Părinții se lasă greu convinși de valoarea dietei respective permanente, copiii fiind după remisiune aparent sănătoși, iar cu vîrsta recăderea clinică după reluarea alimentației cu gluten (din proprie inițiativă) fiind foarte rar întîlnită, sau nesemnificativă. Pe de altă parte, cooperarea cu copiii de vîrstă mică este dificilă, sentimentul de frustrare pe care îl trăiesc la interzicerea pîinii și a prăjiturilor constituind un impuls în a consuma tocmai aceste alimente. Contracararea acestor aspecte stă numai în puterea de convingere și valoarea educațională pe care o are pediatrul în relația cu pacientul și părinții acestuia.

— Interpretarea greșită a condiției anatomo-clinice ca fiind determinată de celiachie, leziunile intestinale (care constituie criteriul major) fiind determinate de alte cauze. În această situație se reconsideră diagnosticul.

Scanned with OKEN Scanner

11.11.1.3. *Efectele tardive ale nerespectării dietei glutenoprive*

În cazul celiachiei autentice „neglijate", evoluția pe termen lung poate fi marcată de semne de ordin general; care sînt mai accentuate la pubertate. Printre acestea se menționează hipotrofia ponderală, anemia și osteomalacia. Leziunile histologice ale mucoasei intestinale sînt în totdeauna prezente.

11.11.2. Tratamentul crizei celiace

Cuprinde reechilibrarea hidroelectrolitică, starea copilului fiind profund alterată prin pierderile digestive (diaree apoasă profuză și vărsături). Se administrează albumină umană, masă eritrocitară (în cazurile cu anemie severă). Rezultate bune s-au obținut cu preparatele cortizonice. Hidrocortizonul, 10 mg/kg/24 h, administrat cîteva zile este urmat de prednison, 1,5 mg/kg/24 h, cu descreștere progresivă după cîteva săptămîni de tratament (Silverman, 1983).

11.11.3. Alte măsuri terapeutice

Tratamentul antibacterian se recomandă numai în cazul asocierii unei cauze infecțioase, sau în cazul sindromului de poluare bacteriană a intestinului subțire.

Corectarea deficitelor vitaminice liposolubile (A, D, K), și hidrosolubile (C și mai ales acid folic) ca și corectarea anemiei (fier, acid folic) constituie măsuri terapeutice obligatorii. În cazul asocierii insuficienței pancreatice se aplică tratamentul substitutiv cu fermenți pancreatici.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ANAND B., TRUELOVE S. C., OFFORD R. E. — Skin tests for coeliac disease using a subfraction of gluten. Lancet, 1977, 1 : 118.
2. ASKHENAZI A., HANZEL Z. T., IDAR D., OFARIM M. — An in vitro immunological assay for diagnosis of coeliac disease. Lancet, 1978, 8 065, 627.
3. AURICCHIO S., DE RITIS G., DE VIZIA B., POLCINO P. — La maladia celiaca. Prospettive in pediatria 1976, 23 : 335.
4. BERG N., BORULE S., JAKOBSSON I., LINDBERG T. — How to approach the child suspected of malabsorption. Acta Paediat. Scand., 1978 ; 67 : 403.
5. BRANSKI D., LEBENTHAL E. — Celiac disease, in Textbook of Gastroenterologie and Nutrition in infancy, by Lebenthal E., Raven Press New York, 1981, 1 013—1 024.
6. BURGIN-WOLFF A., BERTELE R. M., BERGER R., GAZE H. and al. — A reliable screening test for childhood celiac disease : Fluorescent immunosorbent test for gliadin antibodies. The J. of Pediatrics V 1983 : 655—660.
7. CHRISTIE D. L. — Use of the one hour blood xylose test as an indicator of small bowell mucosal disease. J. Pediat. 1978 ; 92 : 725.
8. DELLATRE P., DHONDI J. L., FARRIAUX J. P., FONTAINE G. — Le test au d-xylose dans les atteintes de la muqueuse intestinale. Nouv. Presse Méd., 1976 ; 5 : 584.

Scanned with OKEN Scanner

33. POLONOVSKI C. — Intolerances au gluten. Maladie coeliaque, in Pédiatrie et génétique. Tome 1, Edition Marketing, 1981 : 459—471.
34. RIEU D. — Pathogénie de la maladie coeliaque, données actuelles. Pédiatrie, 1980 ; XXXV, 6 : 487—491.
35. ROHMER P. — Maladie coeliaque, in Traité de médecine des enfants Tome III par Nobécourt P. et Babonneix L., Masson et C[t] Paris, 1934 : 1 024.
36. ROLLES C. T., KENDALI M. J., NUTTER J. M., ANDERSON C. M. — One hour blood xylose succesing test for coeliac disease. Lancet, 1973 : 2, 1 043.
37. ROSENKRANS P. C. M., MEIJER C. J., POLANCO I., MEARIN M. L., VAN DER WAL A. M., LINDEMAN — Long-term morphological and immunohistochemical observations on biopsy specimens of small intestine from children with gluten — sensitive enteropathy. J. Clin. Pathol., 1981, 34 : 138—144.
38. RUBINO A. — Le défaut de péptidase dans la maladie coeliaque : la fascination des hypothèses. Arch. Franç. de Péd., 1978 ; 4 : 341.
39. SCHAAD M., GAZE H., HADORN B. — Value of one hour blood xylose test in diagnosis of childhood coeliac disease. Arch. Dis. Child. 1978 : 53 : 420.
40. SEAH P., FRY L., ROSSITER M., HOFFBRAND A. Y., MOLBORROW J. P. — Antireticulin antibodies in childhood coeliac disease. Lancet 1977 : 11 : 681.
41. SHINER M., SHMERLING D. H. — The immunopathology of coeliac disease. Digestion 1972 ; 5 : 69—88.
42. SILVERMAN ARNOLD — Coeliac disease in Pediatric clinical gastroenterology by Silverman A., Roy C., 3 ed. The C. V. Mosby Company St. Louis, Toronto, London, 1983 : 265—279.
43. SIMON B., KATHER H. — Distribution of Prostaglandin. Sensitive adenylcyclase in human upper gastrointestinal tract digestion, 1978 ; 17—3 : 264.
44. STROBER W., FALCHUK M., ROGENTINE N. G., NELSON L. D., KLAEVEMAN L. H. — The pathogenesis of gluten-sensitive enteropathy. Annals of Internal Medecine 1975 ; 83 : 242—256.
45. TEYSSIER G., CHOPARD P., REQUIEN M. T., PIGNAL N., NOIRET P., FREYCON M. T. — Evolution de l'atrophie villositaire jéjunale totale du nourrisson et de l'enfant de moins de trois ans. Pédiatrie, 1980, XXXV, 6 : 503—508.
46. TRIER J., FALCHUK L. M., CAREY M., SCHREIBER D. — Coeliac sprue and refractory sprue. Gastroenterology, 1978 ; 75-2 : 307—316.
47. UNSWORTH J. D., MANUEL P. D., WALKER-SMITH J. A., CAMPBELL C. A., JOHNSON G. D., HOLBOROW E. J. — New immunofluorescent blood test for gluten sensivity. Arch. of Disease in Childhood, 1981 ; 56 : 864—868.
48. VISAKORPI J. K., KUITUNEN P., PELKONEN P. — Intestinal malabsorption. A clinical study of 22 children over 2 years. Acta Paediat., Scand., 1970 ; 59 : 273.
49. WALKER-SMITH J. A. — Transient gluten intolerance. Arch. Dis. Child., 1970, 45, 523—526.

Scanned with OKEN Scanner

12. INTOLERANȚELE LA DIZAHARIDE

Constanța Iacob

Hidrocarbonatele sub forma dizaharidelor (DZ) sucroza, maltoza și lactoza și a polizaharidelor (amidonul) asigură o proporție considerabilă din aportul caloric la copil (50—60%). Neasimilarea hidrocarbonatelor se răsfrînge negativ asupra stării de nutriție, influențînd procesele de dezvoltare și creștere cu cît vîrsta bolnavului este mai mică.

Prima etapă a metabolismului DZ se petrece în marginea în perie a epiteliului intestinal unde are loc procesul de hidroliză sub acțiunea enzimelor specifice (vezi pag. 40). Absența sau reducerea echipamentului enzimatic corespunzător determină anularea sau perturbarea digestiei și absorbției hidrocarbonatelor respective.

Absența congenitală a dizaharidazelor este foarte rară la copil. În schimb, formele cu deficit enzimatic dobîndit, încadrate în bolile diareice cronice ale sugarului și copilului mic, sînt relativ frecvente, afecțiunile digestive acute și cronice de diferite etiologii putînd induce secundar o reducere a activității dizaharidelor prin alterarea morfofuncțională a mucoasei intestinale.

Existența DZ nemetabolizate în intestinul subțire poate declanșa un tablou clinic tipic, definit ca intoleranță la DZ, în care simptomul principal este diareea, cu anumite caractere, bine definite.

Intensitatea simptomelor depinde de cantitatea de dizaharid ingerată, de motilitatea gastrointestinală, de activitatea florei intestinale.

Odată declanșată, diareea și malabsorbția glucidelor determină un dezechilibru hidroelectrolitic și caloric, care într-o primă etapă pot conduce la instalarea unui sindrom de deshidratare acută, cu punerea în primejdie imediată a vieții sugarului. În timp, persistența fenomenelor determină oprirea creșterii ponderale și staturale.

Efectele disproporționate ale bolii, legate de factori individuali, manifestarea intoleranțelor la dizaharide (I. D) în boli digestive subclinice, discordanța dintre datele anatomice și clinice în unele cazuri reprezintă alte aspecte interesante ale bolii și explică dificultatea întîmpinată în evaluarea incidenței intoleranței la dizaharide la copil.

Scanned with OKEN Scanner

12.1. Istoric

Studiul intoleranței la dizaharide a reintrat în preocupările medicale, pe o treaptă superioară de cercetare, după 1958, odată cu introducerea mijloacelor și metodelor moderne de investigare a mucoasei intestinale. Punctul culminant al acestor cercetări a fost izolarea dizaharidazelor și determinarea activității lor pe substratul glucidic specific.

Cunoștințele despre dizaharidazele intestinale au avut în ultimii 90 de ani o evoluție ascendentă ce poate fi schematizată în trei perioade distincte (Sheehy și Anderson, 1971).

a) *Etapa 1890—1910* în care cercetarea a fost orientată în scopul : — stabilirii sediului de acțiune a acestor enzime și gradul acestei activități la diferite niveluri ale intestinului subțire și — cunoașterii activității dizaharidazice în perioada intrauterină.

În 1986 Fischer și Niebel au susținut posibilitatea creșterii activității lactazice prin prelungirea dietei lactate, fapt infirmat ulterior.

În 1906 Plimmer afirmă că lactaza este distribuită egal în toată mucoasa intestinului subțire la naștere. Primele studii despre activitatea dizaharidazelor la făt aparțin lui Ibrahim și Kaumheimer (1910), care au constatat activitatea sucrazei și maltazei în luna a V-a, și a lactazei în luna a VII-a de viață intrauterină.

Tot din 1910 se știe că sediul activității lactazice este marginea în perie a epiteliului intestinal și că sucul enteric are o activitate enzimatică redusă.

b) *Etapa 1911—1957.* În 1911 Finkelstein și Meyer recunosc intoleranța la hidrocarbonate ca entitate clinică la copil și recomandă reducerea lactozei (alimentației lactate) pentru obținerea remisiunii la sugarii distrofici cu diaree.

În 1921 Howland; într-o lucrare adresată Societății Americane de Pediatrie, discută despre intoleranța congenitală la glucide, despre intoleranța tranzitorie ce apare după episoadele acute diareice și despre intoleranța prelungită în asociație cu bolile intestinale cronice. Cajoli stabilește în 1935 că activitatea lactazică este diferențiată pe întinsul mucoasei intestinale, fiind mai puternică la nivelul jejunului, cu un optim de activitate la un pH de 5,4—6. În 1951, Heilskov se referă la activitatea lactazică a mucoasei intestinale, menționînd că aceasta există de la vîrsta de V—VII luni și greutatea de 400—850 g a fătului.

c) *Etapa modernă* începe în 1958, odată cu lucrarea lui Durand despre lactozuria idiopatică în diareea cronică la copil și cu publicațiile lui Weijers — 1960, Santini și col., 1961, despre deficitul de sucrază în mucoasa pacienților cu sprue tropical. Cu ajutorul biopsiei intestinale și prin cercetările histoenzimologice ale mucoasei intestinale s-a demonstrat că activitatea dizaharidazică este o funcție primară a epiteliului intestinal localizată la nivelul marginii în perie.

Studii asupra adaptabilității enzimatice umane au arătat că postul prelungit scade conținutul în proteine și dizaharidaze fără să producă modificări ale epiteliului celular, vizibile la microscopul optic (Knudsen K. B. și col., 1968) și că alimentația prelungită cu lactoză (lapte) nu

Scanned with OKEN Scanner

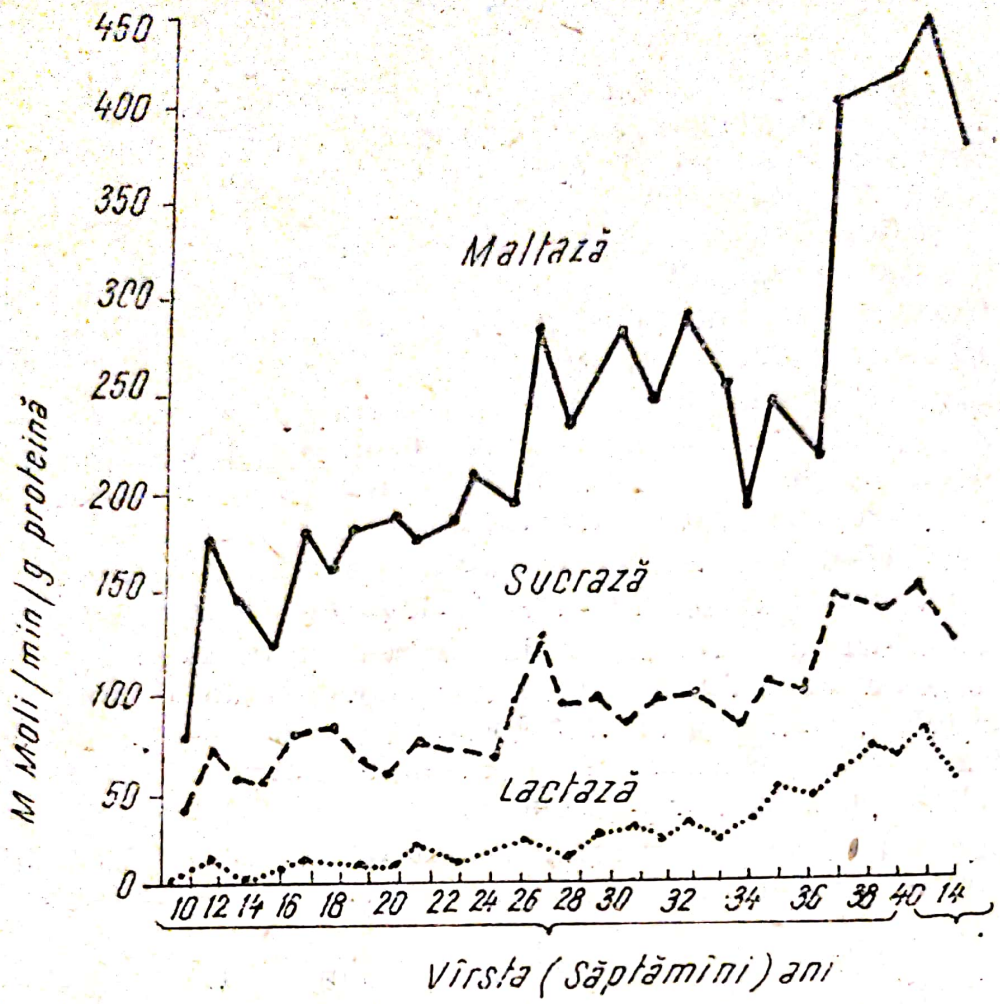


Fig. 58 — Modelul de dezvoltare a activității dizaharidazice la fătul uman (Antonowicz J., 1977)

determină o creștere a activității lactazice și nici nu mărește capacitatea de hidroliză a lactozei la adultul cu deficit lactazic (Dahlquist A. și col., 1965).

Dahlquist și col. (1966), Antonowicz I. și col. (1977) au demonstrat că activitatea dizaharidazelor (sucraza și maltaza) în hemogenatele de intestin subțire este comparabilă la nou-născut cu cea observată la adult, dar că activitatea galactozidazelor (lactaza) este mai mică (*fig. 58*).

Frecvența crescută și posibilitățile de investigație a formelor secundare, tranzitorii, de intoleranță la dizaharide, prin deficit enzimatic condiționat de alterările epiteliului intestinal, au determinat în ultimii ani dezvoltarea acestui capitol de patologie infantilă.

12.2. Încadrare nozologică

Termenul de „intoleranță" care se referă la existența manifestărilor digestive determinate de contactul unui dizaharid (de obicei lactoza), sau a mai multor dizaharide nehidrolizate, cu mucoasa intestinală este legat în general de deficitul enzimatic specific. Nu întotdeauna însă

Scanned with OKEN Scanner

deficitul enzimatic are un corespondent clinic, deși realizează o malabsorbție, care după caz poate fi selectivă (la lactoză) sau globală (interesînd toate dizaharidele). Pentru evitarea confuziilor care pot decurge în denumirea diferitelor situații sînt necesare anumite precizări. Prin *deficit dizaharidazic* se înțelege absența, sau prezența în concentrație subnormală, a enzimei dizaharidazice în cauză (lactază, sucrază-izomaltază, maltază) în specimenul de biopsie intestinală a individului testat. *Malabsorbția dizaharidului* se referă la starea în care lactoza alimentară rămîne nehidrolizată și deci neabsorbită în lumenul intestinal, ca urmare a deficitului enzimatic. Ea se poate sau nu însoți de fenomene clinice. Cînd malabsorbția dizaharidului ingerat are o expresie clinică digestivă se vorbește de *intoleranță* la dizaharidul respectiv (Lebenthal E., 1981). Numai în această ultimă situație clinicianul este avertizat de existența patologiei dizaharidazice pe care o poate confirma prin teste corespunzătoare.

Intoleranța la dizaharide poate fi *congenitală,* situație foarte rar semnalată sau *dobîndită,* eventualitate relativ frecvent întîlnită la sugar, ca fenomen secundar (rezidual) în cadrul alte patologii digestive (cel mai frecvent după o infecție intestinală). Deficitul enzimatic ce stă la baza semnelor clinice poate fi *total* (alactazie, asucrazie) sau *parțial* (hipolactazie), cu răsunet corespunzător asupra manifestărilor digestive. În cazul deficitului parțial există o *„toleranță cu prag"* pentru o cantitate de dizaharid, variabilă în funcție de particularitățile individuale. În raport cu durata anomaliei se vorbește de un deficit *permanent* (în formele congenitale) sau *tranzitoriu* (în intoleranțele dobîndite), cînd este de obicei și parțial.

Intoleranța la lactoză (cea mai frecventă) nu este identică cu intoleranța la lapte, deși manifestările clinice pot fi asemănătoare, induse de ingestia aceluiași aliment. Spre deosebire de intoleranța la lactoză care exprimă clinic un deficit enzimatic specific, *intoleranța la lapte* subînțelege un cadru mai larg, cuprinzînd alergia la lapte (IPLV), sau fenomene digestive declanșate de alți factori, ca grăsimile și temperatura laptelui, factori psihogeni. Cele două entități au o zonă de interferență în măsura în care leziunile mucoasei intestinale reprezintă elementul comun care introduce intoleranța la lactoză în contextul intoleranței la lapte și invers.

12.3. Etiologie — Clasificare

Deficitul lactazic poate fi determinat *primar* și *secundar*. *Deficitul primar* poate îmbrăca trei aspecte : — *congenital,* avînd ca forme clinice alactazia sugarului, afecțiune extrem de rar întîlnită, asucrazia sugarului, deficitul congenital de trehalază ; — *hipolactazia adultului* (malabsorbția primară de lactoză de tip adult) ; — *tranzitor,* în cadrul imaturității de absorbție intestinală la prematur și nou-născut. *Deficitul secundar,* mult mai frecvent constatat, reprezintă un deficit dizaharidazic dobîndit în cadrul a numeroase boli digestive cu leziuni morfologice ale mucoasei intestinale (gastroenterita acută, diareea rebelă a sugarului, intoleranța la proteinele laptelui de vacă, celiachia), în ca-

Scanned with OKEN Scanner

drul malnutriției, sub acțiunea unor medicamente și în contextul unor afecțiuni inflamatorii și/sau leziuni anatomice ale intestinului (boala Crohn, sindromul de intestin scurt). Tabel 25.

Tabelul 25

Clasificarea etiologică a deficitului dihazaridazic

A. *Deficit lactazic primar*
  I. *Congenital :*
    a) deficitul congenital de sucrază-izomaltază (asucrazia sugarului)
    b) deficitul congenital de trehalază
    c) deficitul congenital de lactază (alactazia sugarului)
  II. *Genetic :*
    — hipolactazia de tip adult
  III. *Tranzitor :*
    — Prematuri și nou-născuți
B. *Deficit dizaharidazic secundar*
  I. *Prin boli digestive cu leziuni morfologice ale mucoasei intestinale*
    a) celiachie
    b) sprue tropical
    c) gastroenterite acute severe
    d) diareea rebelă a sugarului
    e) intoleranța la proteinele laptelui de vacă
    f) giardiaza
  II. *Prin malnutriție*
    a) înfometare prelungită
    b) marasm
    c) kwashiorkor
  III. *Prin acțiunea unor medicamente*
    a) neomicină
    b) kanamicină
    c) colchicină
  IV. *Prin boli inflamatorii și/sau leziuni anatomice ale intestinului*
    a) boala Crohn
    b) sindromul de intestin scurt
    c) rectocolita hemoragică

12.4. Fiziopatologia

La indivizii normali dizaharidele pătrund în membrana plasmatică a microvililor unde sînt hidrolizate. Monozaharidele rezultate sînt transportate activ în celulă și metabolizate în continuare (vezi pag. 44).

Deficitul dizaharidazelor determină o alterare profundă a metabolismului hidrocarbonatelor prin diminuarea sau anularea primei etape, de scindare a dizaharidelor.

Acumularea zaharurilor în intestinul subțire antrenează o creștere importantă a presiunii osmotice intraluminale, cu un apel de apă însemnat.

O parte din dizaharide ajunse în colon sînt parțial sau complet degradate sub acțiunea bacteriilor intestinale, cele mai active fiind E. coli și lactobacilus acidofilus. Ca urmare a proceselor de fermentație care au loc, se produce o acumulare de acizi organici (acid lactic, acid acetic, CO_2 și apă) cu efecte iritative locale, generatoare de hiperperistal-

Scanned with OKEN Scanner

tism (acțiunea excito-motrice și excito-secretorie) cu accelerarea tranzitului descrisă în trecut (Cathala J. Semelaigne G., 1934). Acidul lactic crește osmolaritatea, scade pH-ul și interferează cu absorbția fluidelor (Silverman, 1983).

Consecința acestor perturbări este apariția scaunelor apoase, acide (pH sub 5,5), spumoase, care la sugarul mic antrenează o pierdere considerabilă de apă și electroliți, putînd să producă sindromul de deshidratare acută.

Se pare că dintre cele două mecanisme generatoare ale diareei apoase, efectul osmotic al lactozei și acțiunea iritativă a acizilor rezultați din scindarea bacteriană a dizaharidului, pe primul loc ca importanță se situează efectul osmotic. Pentru această ipoteză pledează : a) faptul că o doză de DZ administrată în faza clinică de remisiune, provoacă diaree înaintea creșterii semnificative a cantității de acizi organici în fecale, b) dizaharidele au aproximativ 1/5 din puterea osmotică a sulfatului de magneziu, deci efecte purgative (*fig. 59*).

Secundar acestor modificări se poate realiza o alterare a epiteliului intestinal cu perturbarea unor procese care în mod normal își au sediul de desfășurare la acest nivel. Astfel se constată o creștere a exsudației proteice la nivel intestinal, prin modificarea calibrului structurilor vasculare : dilatație, turgescență endotelială, lărgirea spațiilor joncționale. Se știe că, în stare fiziologică, tractus-ul digestiv joacă un rol important în catabolismul proteinelor. Se estimează că aproximativ 5—15% din albumină este catabolizată la nivelul intestinului. Acest proces nu implică o simplă exsudație proteică, ci un captaj al albumi-

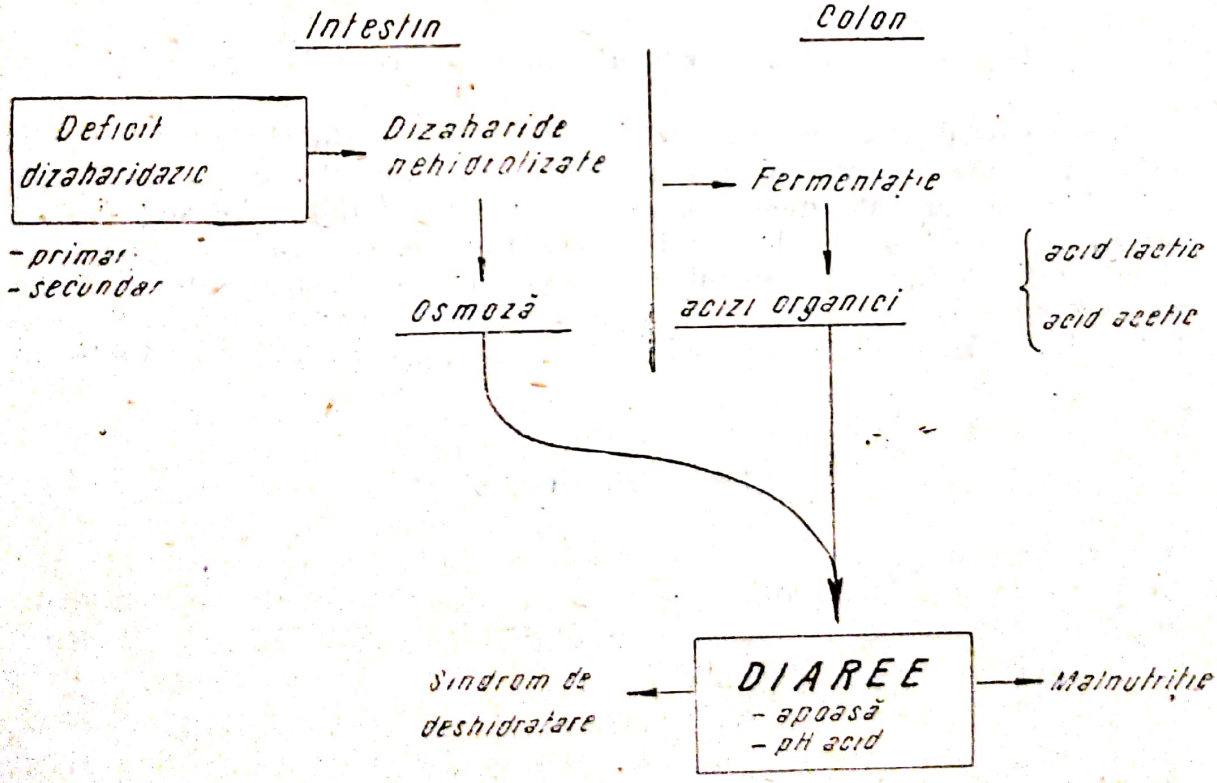


Fig. 59 — Fiziopatologia intoleranței secundare la dizaharide

nei de către celulele epiteliale care o metabolizează. O parte se elimină în lumenul intestinal (Auzerie J., Battin J., 1976). În intoleranța la dizaharide enteropatia exsudativă determină o pierdere a proteinelor de origine sanguină și mai puțin limfatică. Expresie biologică a acestui proces este hipoproteinemia neselectivă, asociată cu hipocalcemie, hiposideremie și uneori hipocolesterolemie. La apariția hipocalcemiei contribuie și pierderea efectului favorabil al lactozei asupra absorbției calciului ca și necesitatea excluderii laptelui (sursa cea mai bogată de calciu) din alimentația sugarului. Alterarea peretelui intestinal face posibilă trecerea în circulația sanguină a unei cantități de lactoză, prin difuziune pasivă cu apariția lactozuriei. După Durand, lactozuria corespunde unei variante anatomoclinice mai severe. În unele cazuri de intoleranță cu lactozurie s-au descris și alte anomalii ca : disfuncții renale tubulare (aminoacidurie, proteinurie, acidoză hipercloremică) și mai rar stenoză pilorică.

12.5. Diagnosticul intolerenței la dizaharide

Conturarea diagnosticului pozitiv se face pin confruntarea mai multor criterii. Elementul major care aduce copilul la medic este în general diareea apoasă, cu evoluție îndelungată, la un sugar mic alimentat artificial. Pentru ca această simptomatologie să capete confirmarea unei manifestări de intoleranță la dizaharide este necesar să se facă o anamneză riguroasă, să se precizeze cadrul clinic exact al tulburărilor digestive și să se aplice testele paraclinice discriminative pentru malabsorbția selectivă sau globală a dizaharidelor.

12.5.1. Criteriile anamnestice

Se referă la vîrsta de debut a simptomelor, tipul de alimentație, existența unor infecții enterale (bacteriene sau virale) în antecedentele apropiate, tratamente medicamentoase recent efectuate. La sugarii mai mari (peste 5—6 luni) și la copiii mici se precizează dacă au avut parazitoze intestinale (giardia) sau intervenții chirurgicale asupra tubului digestiv. Antecedentele familiale se cercetează în legătură cu obiceiurile alimentare, deprinderea de a folosi laptele, existența cazurilor similare în familie.

12.5.2. Criterii clinice

Semnul major este diareea cu scaune lichide, abundente, spumoase, cu miros acrișor, care conțin mucus în cantitate anormală. Diareea apare după 1½—2 ore de la ingestia laptelui. Uneori se asociază vărsături, colici intestinale, meteorism abdominal.

În intoleranța la lactoză vărsăturile sînt mai frecvente decît în intoleranța la sucroză-izomaltoză, starea generală se alterează mai rapid și meteorismul abdominal este mai important.

Scanned with OKEN Scanner

Intensitatea semnelor depinde de importanța deficitului enzimatic, de cantitatea dizaharidului administrat și de capacitatea de adaptare.

La sugar, cu cît vîrsta este mai mică, deshidratarea și denutriția sînt mai frecvente (Duchier, 1974). Malabsorbția glucidelor lipsește sugarul de un aport caloric indispensabil nevoilor de creștere. Progresiv, copilul capătă aspect de „înfometat". Membrele se subțiază, abdomenul este destins, masele musculare se topesc, părul se decolorează și devine friabil, se produce întîrzierea și apoi oprirea creșterii în greutate și înălțime. Acest tablou clinic corespunde suferinței nutriționale generalizate și întregește cercul vicios al tulburărilor metabolice inițiale prin : — distrofierea mucoasei intestinale, care agravează procesul de maldigestie și malabsorbție intestinală, — reducerea *turnover*-ului celular al epiteliului intestinal, cu vicierea funcției de absorbție și transport intracelular a substanțelor nutritive, — deficit imunologic local, prin reducerea sintezei de imunoglobuline A, cu favorizarea disbiozei intestinale, — accentuarea catabolismului proteic, cu exorbția intestinală a proteinelor. Perturbarea absorbției fierului și a acidului folic se răsfrîng asupra hematopoiezei, explicînd anemia hipocromă atît de frecvent întîlnită la acești copii.

La sugarul mai mare și la copil starea de denutriție este mai puțin marcată. La aceștia tabloul clinic de intoleranță poate evolua după ingestia laptelui, ca la adult : a) un sindrom *dumping* de tip particular, apărut la 10—15′ de la contactul cu mucoasa jejunală și manifestat cu stare de disconfort periombilical, distensie abdominală, crampe, zgomote hidroaerice. La manifestările digestive se asociază semne generale, ca : paloare, tahicardie, transpirații. Aceste semne sînt condiționate de eliberarea unor peptide active ca serotonina și mai ales kalikreina (Păsculescu și col., 1973) ; b) diaree apoasă survenită la 3—4 ore de la ingestia laptelui.

Prin evoluția îndelungată a bolii și folosirea dietetică a supei de morcovi, tegumentele copiilor capătă o culoare galbenă, absorbția carotenului fiind favorizată de mediul intestinal acid.

La copilul de 2—3 ani, intoleranța la sucroză-izomaltoză dă semne clinice mai puțin pronunțate. Diareea se manifestă alternativ cu scaune normale. În unele cazuri deficitul de sucrază se stabilește în afara unor semne clinice, cu ocazia unor teste *screening* (Townley, 1966).

12.5.3. Criterii paraclinice și de laborator

12.5.3.1. *Examenul scaunelor*

Examenul scaunului arată o aciditate crescută, pusă în evidență prin : pH sub 5,5 ajungînd pînă la 3,8 (N = 5,5—7,4) ; — acidul lactic cu valori crescute peste 50 mg/100 g sau 1—2 g/zi (N = urme) ; — acidul acetic cu valori crescute pînă la 2—3 g/24 h (N = sub 10—15 mEq/24 h) ; — prezența lactozei la determinarea cromatografică.

Aciditatea scaunului este determinată de fermentarea zaharurilor neabsorbite, sub acțiunea florei intestinale.

Scanned with OKEN Scanner

12.5.3.2. *Testul de toleranță la lactoză*

Considerat ca tradițional, acest test constă în aprecierea hidrolizei și absorbției unui dizaharid prin urmărirea curbei glicemice după administrarea lui pe cale bucală. *Tehnica.* După un post de 8 ore, bolnavul fiind fără diaree de cîteva zile, se administrează 2 g/kg din zaharidul testat, sub formă de soluție 10%. Se determină glicemia la timpii : 0 (*à jeun*) 15′, 30′, 60′, 90′, 120′. *Interpretare.* Se consideră testul normal (negativ) dacă ingestia dizaharidului nu este urmată de tulburări digestive, iar creșterea glicemiei la 60′ de la ingestie depășește cu 20—25 mg% valorile glicemiei *à jeun,* la individul nediabetic. Testul este anormal (pozitiv) cînd apar crampe abdominale, meteorism abdominal, diaree acidă, după 60—90′ de la începutul probei, cu o durată de aproximativ 3 ore. Curba glicemiei este plată, cu creșteri nesemnificative, pînă la 20 mg% față de valorile inițiale.

În cazul testului pozitiv se afirmă intoleranța la lactoză numai după efectuarea unei probe de control, folosind, în aceleași condiții tehnice un amestec de glucoză și galactoză cîte 1 g/kg din fiecare. Obținerea unei curbe glicemice normale atestă deficitul dizaharidazic. În eventualitatea unei curbe plate și la proba de control se pune problema perturbării transportului activ al monozaharidelor.

Considerat ca cel mai obișnuit test de depistare a malabsorbției la dizaharide, testul de toleranță nu dă întotdeauna rezultatele scontate. Newcomer și McGill au arătat că aproximativ 25—30% din cazurile cu activitate lactazică normală au la testul de toleranță cu lactoză o curbă glicemică plată. Obținerea curbei glicemice fals pozitive s-ar explica prin : — evacuarea gastrică lentă a dizaharidului (constatată la adult) ; la copil, dimpotrivă, ar exista o evacuare prea rapidă a stomacului din cauza folosirii lactozei în soluție apoasă și nu în contextul alimentar obișnuit (laptele). În acest fel se ratează vîrful de amplitudine al glicemiei în cadrul probei de toleranță (Lebenthal E., 1981) ; — neconcordanța între ritmicitatea recoltării probelor de sînge și rata creșterii glicemiei ; — doza de lactoză disproporționată față de potențialul lactazic al mucoasei intestinale ; folosirea dozei standard la toate vîrstele determină administrarea unor cantități mari de lactoză în unele cazuri, depășind capacitatea normală de digestie a mucoasei intestinale (Lebenthal E., 1981) ; — rata metabolică variabilă cu individul ; — influența exercitată de factori extraintestinali asupra glicemiei.

Inconvenientul evacuării lente a dizaharidului a fost înlăturat prin efectuarea testului de toleranță la lactoză folosind metoda instilării dizaharidului direct în duoden (Krasilnikoff și col., 1975). *Tehnica.* După 8 ore de post se administrează lactoza în doză de 2 g/kg prin sondă duodenală. Se apreciază că poziția sondei este corectă cînd refluxul biliar a colorat sucul intestinal și s-a constatat un pH de 5. În caz de dubiu se verifică poziția sondei la ecranul radiologic. Determinarea glicemiei se face ca în proba clasică.

Rezultatele testului de toleranță după introducerea intraduodenală a dizaharidului au fost concordante cu determinările enzimatice efectuate pe fragmente de mucoasă intestinală la bolnavii studiați.

Scanned with OKEN Scanner

În ultimul timp majoritatea autorilor nu mai recomandă folosirea „testului de toleranță" ca test unic de diagnostic al intoleranței la dizaharide.

12.5.3.3. *Testul de toleranță la dizaharide asociat cu testul la D-xyloză.*

Propus de Fernandes J. și col. în 1971, constă în administrarea concomitentă de lactoză sau sucroză, cu D-xyloză și permite diferențierea perturbării digestiei (hidrolizei) dizaharidelor de alterarea procesului de absorbție. *Tehnica.* După un post de 8 ore la sugar și de 14 ore la copii, se administrează 0,5 g/kg D-xyloză sau 5 g la copilul cu greutate sub 30 kg, (maximum 25 g) împreună cu 2 g lactoză/kg (maximum 50 g) în soluție 10% considerată pentru dizaharidul testat (ex.: 2,5 g xyloză + 10 g lactoză în 100 ml apă). Determinările glicemiei și xilozemiei se fac în sîngele capilar la 30′ timp de 3 ore de la ingestie (dozare fotometrică). *Interpretare.* O curbă glicemică plată asociată cu o curbă a xylozemiei de aspect normal pledează pentru o reducere a hidrolizei dizaharidelor. Xyloza, fiind o pentoză care se absoarbe pasiv, prin același mecanism ca monozaharidele cu structură ciclopirazonică, reprezintă în acest test un indicator al funcției de absorbție. O curbă plată a xylozemiei indică o perturbare a procesului de absorbție intestinală. Timpul prelungit de umplere gastrică nu influențează curba xylozemiei.

12.5.3.4. *Testul de încărcare cu dizaharide* (fără determinarea glicemiei).

Pornind de la ideea variațiilor mari ale incidenței deficitului lactazic la diferite grupări populaționale și ținînd seama de caracterul genetic al hipolactaziei adultului, se propune ca o metodă simplă și eficientă de determinare pe scară largă a deficitului în dizaharidaze, testul de încărcare (Desai și col., 1967).

Obiectivul acestui test este determinarea cantității minime de dizaharid care, administrată oral, determină apariția scaunelor lichide în următoarele patru ore de la administrare. Această cantitate trebuie să fie mai mare decît cantitatea totală de dizaharid pe care mucoasa intestinală a fost capabilă să o degradeze anterior probei.

Testul se face în perioada clinică fără diaree. Dacă nu apar modificări clinice se mărește cantitatea pînă la obținerea efectului.

La indivizi normali s-a observat o toleranță minimă de 40 g lactoză. Media care a determinat scaune lichide a fost de 73 g (50—120 g).

Compararea rezultatelor cu cele obținute prin efectuarea testului de toleranță la dizaharide (curba glicemică) și cu activitatea lactazică a fragmentelor de mucoasă jejunală a arătat că: — există o bună corelație între activitatea lactazică a fragmentului intestinal și cantitatea minimă de lactoză care provoacă scaune lichide, — există o bună corelație între testul de toleranță și testul de încărcare cu dizaharide, — nu

Scanned with OKEN Scanner

există o corelație semnificativă între activitatea lactazică pe fragmentul de mucoasă și testul de toleranță la lactoză : s-au observat curbe plate în cazul unei activități enzimatice normale.

Din acest studiu comparativ autorii au remarcat că în timp ce estimarea activității lactazice pe un fragment de mucoasă intestinală nu exprimă întotdeauna starea funcțională a întregului intestin, intoleranța unei cantități mai mici de 50 g de lactoză sau sucroză reprezintă un bun indicator al deficitului enzimatic raportat la toată suprafața intestinului subțire.

12.5.3.5. *Perfuzia intestinală cu lactoză*

Este o metodă de înaltă tehnicitate care precizează cantitatea de lactoză absorbită în intestin. Cu ajutorul unui fluoroscop intestinal se urmărește rata de dispariție a lactozei administrată împreună cu un *marker* neabsorbabil (polietilenglicol), pe cale bucală sau prin instilație duodenală. Această investigație, foarte precisă, are indicații limitate (în scop de cercetare) din cauza caracterului invaziv.

12.5.3.6. *Examenul radiologic*

Efectuarea tranzitului baritat are o valoare orientativă în stabilirea diagnosticului de intoleranță la dizaharide. În majoritatea cazurilor se constată o accentuare a tranzitului intestinal, astfel că substanța baritată ajunge în ileonul terminal și colon în decurs de 1—2 ore (N = 3—4 ore). Se atribuie o valoare mai mare studiului radiologic efectuat cu o suspensie baritată conținînd lactoză (125 g sulfat de bariu cu 25 g lactoză). După aproximativ o oră de la ingestia acestui amestec se constată următoarele semne funcționale considerate semnificative pentru intoleranța la dizaharide în contextul clinic menționat : — diluția coloanei baritate prin „floculareа" acesteia datorită hipersecreției intestinale, ca semnul radiologic cel mai valoros ; — distensia anselor intestinale prin schimburile osmotice care cresc secreția intestinală (întîlnită inconstant) ; — accelerarea tranzitului în intestinul subțire, colonul fiind plin după 1 oră ; — pneumatoză în colon, determinată de fermentația lactozei neabsorbite.

12.5.3.7. *Testul de măsurare a $^{14}CO_2$ expirat*

Proba urmărește, spre deosebire de testele anterioare, nu cantitatea de dizaharid absorbită din cea administrată, ci cantitatea neutilizată. Prin fermentația acesteia în colon se produce o eliminare crescută de CO_2 care difuzează prin mucoasa intestinală și poate fi captată în aerul expirat. *Tehnica :* Se administrează pe cale orală 2 g lactoză/kg, marcată cu 5 μCi (^{14}C-1-lactoză). După metoda folosită de Neda (1968) se colectează $^{14}CO_2$ expirat într-un sistem închis, timp de 5—6 ore, pe frac-

țiuni de 3′. Se măsoară cantitatea de $^{14}CO_2$ cu un spectrofotometru cu lichid de scintilație. *Interpretare:* În condiții fiziologice excreția CO_2 apare rapid, cu un vîrf de amplitudine la 2—3 ore. În deficitul de lactază curba are o ascensiune tardivă cu vîrful de amplitudine la 5 ore. Proba are sensibilitate și specificitate crescută. Rezultatele pot fi influențate de aceiași factori care influențează tranzitul lactozei prin tubul digestiv (viteza de golire a stomacului, rata de metabolizare a glucozei etc.).

12.5.3.8. *Testul de măsurare a H_2 expirat*

Axat pe același principiu, de măsurare indirectă a deficitului enzimatic, testul dă indicații asupra lactozei neabsorbite prin H_2 rezultat din fermentația intestinală și eliminat în aerul expirat (Calloway și col., 1969). *Tehnica:* Se determină eliminarea bazală de H_2 în aerul expirat, înainte și la 30′ după un prînz cu 2 g lactoză/kg. Măsurarea se face cu metoda cromatografiei gazoase separatorii, prin captarea de electroni. *Interpretare:* în mod normal, media calculată pe cinci din cele mai ridicate valori ale H_2 expirat după prînzul de probă este sub 20 ppm (părți per milion). În intoleranța la lactoză eliminarea H_2 este egală sau mai mare de 30 ppm. Acest test este considerat ca cel mai valoros în diagnosticul hipolactaziei, înlocuind testele de toleranță, în unitățile unde se poate efectua. Are o sensibilitate foarte mare (100%) este neinvaziv, necostisitor și eficient, fiind capabil să detecteze cantități mici, pînă la 2 g de dizaharid neabsorbit (Bond J. H. și col., 1972 ; Solomons N. W. și col., 1978). Cantitatea de hidrogen produsă prin fermentarea dizaharidului neabsorbit poate fi influențată dacă proba se face în cursul unui episod diareic sau în timpul administrării de antibiotice.

12.5.3.9 *Evaluarea histoenzimologică a dizaharidazelor*

Structura histologică a mucoasei intestinale studiată prin biopsie este de aspect normal în deficitul congenital de dizaharidaze. În formele secundare se constată alterări histologice, necaracteristice și de grade variabile determinate de afecțiunea de bază. În general atrofia vilozitară este minimă sau parțială. Vilozitățile intestinale sînt lărgite, turtite. Corionul este edematiat și infiltrat cu limfocite. Glandele Lieberkühn sînt hipertrofiate în măsura solicitării procesului de regenerare (*fig. 60*). Modificările sînt cu atît mai importante cu cît durata manifestărilor digestive este mai mare și starea de malnutriție mai severă. Între simptomele intoleranței secundare la lactoză și morfologia intestinului subțire există numai o corelație parțială (Walker-Smith și col., 1977).

Scanned with OKEN Scanner

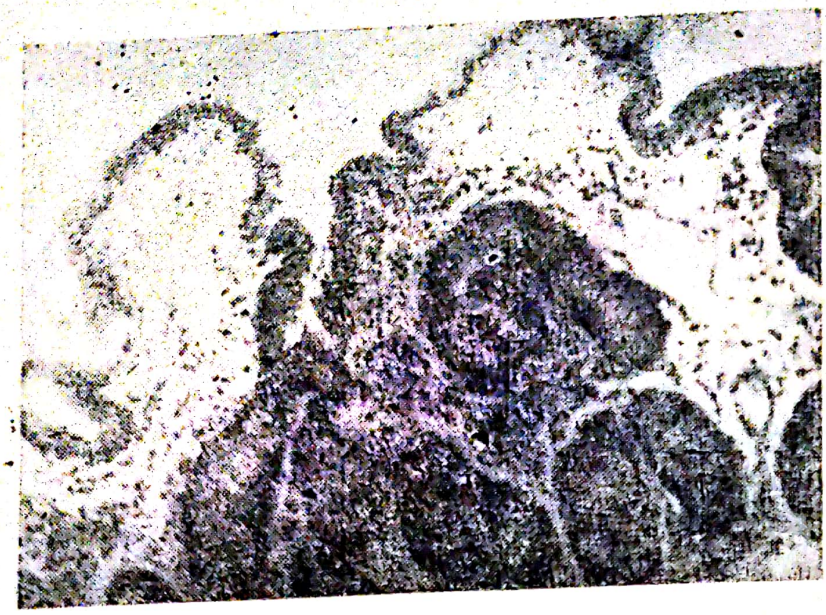


Fig. 60 — Intoleranța secundară la lactoză, sugar de 6 luni. Prelevat bioptic (Clinica de Pediatrie: „Emilia Irsa". Atrofie vilozitară parțială. Corion edematiat, cu infiltrat limfocitar. Glande Lieberkühn hiperplaziate.

12.5.3.10 *Evaluarea histoenzimologică a dizaharidazelor*

Punerea în evidență a activității dizaharidazice se poate face prin două metode: a) *calitativă*, cu ajutorul unor tehnici speciale care produc o precipitare a enzimelor pe substratul studiat: absența precipitatului presupune deficitul enzimei cercetate; b) *cantitativă*, preconizată de Dahlquist și Newcomer-McGill, realizată pe homogenate de mucoasă intestinală puse în contact cu lactoza la o temperatură de 37°. După un interval de o oră se dozează cantitatea de glucoză eliberată în mediu, rezultatul exprimîndu-se în unități enzimatice/gram de țesut proaspăt, sau pe gram de proteină. Se consideră că o activitate enzimatică sub 0,5 U.E/g de țesut sau sub 5 U.E/g de proteină traduce un deficit enzimatic. Se consideră ca valoarea medie normală cea egală sau mai mare de 1 U.E. pentru 1 g de țesut proaspăt.

Folosind lactoza marcată, London și col. (1967) au determinat radioactivitatea în mediul de incubație. La bolnavii cu diagnostic sigur de deficit enzimatic s-a constatat o radioactivitate scăzută față de grupul de control, dar nu absentă, dovedind prin aceasta că există și în aceste cazuri o oarecare hidroliză. În mediul lipsit de Na^+, care deprimă activitatea lactazică și transportul monozaharidelor, se constată de asemenea o scădere a radioactivității celulare. Observația acestor autori, că fragmente de mucoasă intestinală cu activitate lactazică foarte scăzută pot oxida o cantitate oarecare de lactoză, sugerează posibilitatea existenței unui mod încă necunoscut de metabolizare a lactozei, care nu reclamă o hidroliză prealabilă.

Determinarea histoenzimologică la nivelul mucoasei intestinale ar trebui, cel puțin teoretic, să aducă certitudinea diagnosticului în intoleranța la dizaharide. Acest examen dă în realitate numai relații orientative, întrucît exprimă activitatea enzimatică dintr-o porțiune infimă a intestinului, rezultatele neputînd fi extrapolate întotdeauna la toată suprafața intestinală. În plus, profunzimea biopsiei și starea funcțională a mucoasei intestinale pot influența rezultatele activității enzimatice în zona cercetată (Tabel 26).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 26

Valorile în percentile ale activității D-glucozidazelor și lactazei în specimene de biopsie a intestinului subțire la copii
(Eggermont E., 1981)

Valoarea percentilei (u.i./g mucoasă)

Activitatea enzimei D-glucozidaze	P 10	P 25	P 50	P 75	P 90
Maltaza	11,5	17,2	23,5	31,4	40,1
Izomaltaza	3,4	5,5	7,9	10,3	12,4
Sucraza	2,9	4,4	6,4	9,6	12,3
Glucoamilaza	0,7	1,2	1,9	2,8	4,7
Trehalaza	0,6	0,9	1,5	2,5	3,7
Lactaza					
vîrsta de <18 luni	1,3	2,2	3,7	5,5	7,5
vîrsta de >18 luni	0,6	1,4	2,4	4,0	6,3

• Activitatea enzimelor este exprimată în micromoli pe substratul hidrolizat, pe minut și pe gramul de țesut proaspăt, cu excepția glucoamilazei. Activitatea glucoamilazei se definește prin cantitatea de enzimă care eliberează 1 micromol de glucoză pe minut și pe gramul de mucoasă, din fragmentul terminal al glicogenului.

Privite individual, testele paraclinice folosite în diagnosticul intoleranțelor la dizaharide au valoarea și limitele lor. Din comparația sensibilității principalelor probe pentru diagnosticul pozitiv (testul de toleranță la dizaharide, testul determinării $^{14}CO_2$ în aerul expirat, testul H_2 expirat și examenul histoenzimologic prin biopsie intestinală) a reieșit că cel mai specific pentru determinarea indirectă a malabsorbției lactozei este testul H_2 expirat (Newcomer A. D. și col., 1975).

12.6. Intoleranțe primare la dizaharide

12.6.1. Intoleranța congenitală la sucroză-izomaltoză

Descoperită de Weijers, Dicke și van de Kamer (1953) cu ocazia examenelor efectuate în scaunele copiilor investigați pentru celiachie, malabsorbția pentru sucroză s-a conturat ca entitate o dată cu introducerea studiului histoenzimologic al mucoasei intestinale prin biopsie. În 1969, Prader și col. o descriu ca intoleranță la zaharoză. Curînd se constată că bolnavii intoleranți la zahăr nu tolerează nici amidonul, deși alfa-amilaza pancreatică are o activitate normală, și curba de toleranță la maltoză arată valori normale. Anderson și col. (1963) menționează și un deficit de izomaltază la bolnavii cu intoleranță ereditară la sucroză și amidon. În felul acesta s-a definit afecțiunea ca o enzimopatie complexă prin „deficit de sucrază și izomaltază intestinală".

12.6.1.1. *Etiologie*

Intoleranța la sucroză-izomaltoză este cea mai frecventă anomalie din grupul intoleranțelor primare. Transmisă genetic după modul autosomal recesiv, boala are în populația generală o incidență variabilă cu

zona geografică, între 1/500 și 1/30 000. În S.U.A. incidența este scăzută, 0,2% față de Groenlanda, la eschimoși, unde ajunge la 10% (McNair și col., 1972). În general se crede că frecvența bolii este mai crescută decît se apreciază statistic. Frecvența heterozigoților în populație este în medie de 43% (Gryboski J., 1981).

Mecanismul intim al deficitului enzimatic este încă în stadiul ipotetic. Sucraza-izomaltaza reprezintă un duplex enzimatic care împreună cu trehalaza și glucoamilaza alcătuiesc alfa D-glucozidazele marginii în perie a mucoasei intestinale. Structural sucraza-izomaltaza reprezintă o proteină hibridă, formată din două subunități polipeptidice distincte ce conțin una sucrază și cealaltă izomaltază. În general deficitul interesează ambele enzime. S-a semnalat și deficitul izolat de sucrază, cu prezența polipeptidului izomaltazic activ (Silverman, 1983).

12.6.1.2 *Fiziopatologie*

Fiziologic, sucraza hidrolizează legătura 1,4 glucozidică a sucrazei pe care o clivează în glucoză și fructoză. Fructoza se absoarbe pasiv, iar glucoza prin transport activ, dependent de sodiu. O cantitate mică de sucroză scapă procesului de hidroliză, intră în circulație și se excretă renal. Izomaltaza (palatinaza) acționează asupra legăturii 1,6 glucozidice a glucozei și dextrinelor ce se formează din digestia amilopectinei amidonului. Cele două enzime realizează 70% din activitatea maltazică totală.

În intoleranța la sucroză-izomaltoză deficitul enzimatic generează un defect de digestie a zahărului, maltozei, maltotriozei și a dextrinelor ramificate. Din cauza activității osmotice a zahărului neabsorbit, la care se adaugă tendința organismului de a echilibra concentrația de Na^+ între fluidele intra-și extracelulare, se produce o trecere excesivă de fluid intestinal în colon. Sub efectul florei microbiene colonice se produce fermentația zaharului neabsorbit. În aceste condiții apare diareea apoasă, acidă.

12.6.1.3. *Tabloul clinic.*

Boala se manifestă la homozigoți. Debutul bolii se produce la vîrste mici, odată cu introducerea zahărului în alimentația unui sugar care a tolerat bine laptele matern, sau cu ocazia diversificării alimentației (cereale, fructe). Simptomul major este diareea apoasă explozivă, fetidă cu evoluție cronică. Volumul scaunului poate ajunge la 300—500 g/zi. Abdomenul este destins. Se produc borborisme, flatulență. Revenirea la alimentația lactată (fără zahăr) suprimă simptomatologia. Tratamentul diareei cu lichide îndulcite agravează tabloul clinic. Uneori recăderea clinică la reintroducerea făinoaselor și fructelor este greșit interpretată ca enteropatie sensibilă la gluten. În funcție de aportul de zahăr și amidon diareea poate avea un caracter intermitent.

În general starea de nutriție nu este tulburată. Ocazional se întîlnește malnutriția prin pierderile calorice de lungă durată, în formele

Scanned with OKEN Scanner

netratate. Heterozigoții au o evoluție asimptomatică. Uneori excesul de dulciuri și făinoase determină și la aceștia tulburări digestive cu caracter tranzitor.

12.6.1.4. *Diagnosticul*

Diagnosticul de intoleranță la sucroză-izomaltoză este sugerat de istoricul și evoluția bolii (diaree cronică, apoasă) și este confirmat prin : — determinarea acidității crescute a scaunului (pH sub 5, conținutul de acid lactic peste 0,5 mg/g, prezența substanțelor reducătoare evidențiate cu clinitestul, la valori peste 0,5%) ; — testul de toleranță la sucroză sau palatinoză, care arată o curbă plată a glicemiei, toleranța la lactoză și absorbția monozaharidelor fiind normale ; — testul H_2 expirat pozitiv ; — biopsia intestinală care evidențiază un aspect histologic normal al mucoasei intestinale și mai ales — evaluarea enzimatică prin care se dovedește scăderea activității sucrazei și izomaltozei sub nivelul critic (sub 1 unitate/g de mucoasă). Deși se notează o activitate reziduală a maltazei, maltotriazei rea endoprodușilor alfa amilolitici nu se face în timpul necesar, explicînd și izomaltazei pînă la 10% din valoarea activității normale, descompune-malabsorbția acestora (Eggermont E., 1981). Examenul de microscopie electronică arată reduceri semnificative ale suprafeței microvililor (Philips, 1979).

12.6.1.5. *Tratamentul*

Tratamentul intoleranței primare la sucroză-izomaltoză constă în folosirea laptelui și a formulelor de lapte fără zahăr în primele 4—6 luni de viață. Diversificarea alimentației cuprinde carne, pește, produse lactate. Se exclud cerealele, fructele, vegetalele. Cu vîrsta se notează o toleranță oarecare față de amidonul din orez (are mai puține legături alfa 1, 6, în comparație cu alte cereale). În unele cazuri se restabilește spontan toleranța parțială la alimente care conțin zahăr și maltoză în concentrație care nu depășește 2%.

Tratamentul substitutiv cu enzime (Bimyconase, Mycofarm) face posibilă o alimentație obișnuită în cazul persistenței deficitului enzimatic.

12.6.2. **Intoleranța congenitală la trehaloză**

Trehaloza este un dizaharid prezent în cantități crescute în ciupercile tinere (concentrație de 1,4%). Deficitul congenital de trehalază, foarte rar întîlnit la om, determină în cazul consumului de ciuperci o simptomatologie digestivă cu vărsături, diaree apoasă, balonare, care pretează la confuzia cu „intoxicația cu ciuperci". Diagnosticul se bazează pe istoricul bolii (recurența simptomelor la ingestia de ciuperci) și efectuarea testelor de toleranță (pozitiv pentru trehaloză și negativ pentru alte dizaharide). Argumentul decisiv este evaluarea enzimatică (deficitul de trahalază). Evitarea consumului de ciuperci înlătură manifestarea clinică a anomaliei genetice.

Scanned with OKEN Scanner

12.6.3. Intoleranța primară la lactoză

Lactoza, dizaharid din grupul beta-glicozidelor, prezent numai în lapte este sintetizată în glanda mamară a mamiferelor, cu excepția leului de mare și a unor pinipede care trăiesc în oceanul Pacific (laptele acestora nu conține lactoză).

Lactaza, enzimă specifică, situată în marginea în perie realizează hidroliza lactozei în glucoză și galactoză. La toate mamiferele cantitatea de lactază este crescută corespunzător nevoilor legate de alimentația exclusiv lactată. Odată cu înțărcarea și cu consumul de alte alimente nivelul lactazei scade semnificativ. Omul este singurul mamifer care păstrează, la unele grupuri etnice, un nivel ridicat de activitate lactazică pînă la vîrsta de adult. Unele grupuri populaționale (în special din zona africană și asiatică) devin intolerante față de lactoza laptelui, prin scăderea semnificativă a activității enzimatice, manifestată după vîrsta de 4—5 ani. Acest comportament programat genetic este corelat cu influențele ocupaționale și alimentare ancestrale ale unor grupuri etnice, transmise de-a lungul mileniilor prin codul genetic. Persistența activității lactazice după vîrsta de sugar pînă la adult este privită ca o adaptare evolutivă la influențele alimentare de mediu în procesul de selecție naturală. Indivizii care au dovedit capacitatea de a folosi laptele și produsele sale (legat de creșterea animalelor domestice din perioada neolitică) au avut o condiție favorabilă în confruntarea cu greutățile de furnizare a hranei.

În această concepție deficitul lactazic primar poate îmbrăca două forme în funcție de vîrsta la care se manifestă : — deficitul congenital, manifestat de la naștere (alactazia sugarului) și — hipolactazia cu debut tardiv (de tip adult).

12.6.3.1. *Intoleranța congenitală la lactoză* (alactazia sugarului)

Afecțiunea este depistată de la naștere în legătură cu alimentația exclusiv lactată. Laptele conține lactoză în cantitate de 7% în cel uman și 4,8% în cel bovin, asigurînd 55% și respectiv 40% din rația calorică zilnică a sugarului. Hidroliza lactozei la legătura beta 1,4, cu formarea glucozei și galactozei se face sub acțiunea enzimei specifice, lactaza. La om există 3 beta galactozidaze sau lactaze, dar numai una, enzima I sau „lactaza neutră" are activitate hidrolitică asupra lactozei, fiind prezentă în marginea în perie a enterocitelor mature. Activitatea maximă este localizată în segmentul proximal al jejunului.

Defectul congenital de lactază a fost descris în 1958 de Durand P. la un copil de 13 luni cu diaree cronică de la naștere, asociată cu lactozurie și acidoză de tip renal. În 1959 Holzel și col. au descris două cazuri în aceeași familie. Transmiterea genetică este autosomal recesivă, justificînd terminologia de „deficit ereditar de lactază".

Incidența bolii este extrem de rară. Prin evaluarea enzimatică pe termen lung, pe 1 500 biopsii intestinale efectuate la spitalul de copii din Boston și pe 750 biopsii la spitalul de copii din Buffalo, pentru diaree cronică, a fost decelat un singur caz de alactazie (Lebenthal E. și col., 1981) punînd sub semnul întrebării însăși existența acestei entități !

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologia debutează de la primele mese cu lapte. Vărsăturile sînt constante și rapid urmate de scaune diareice numeroase, apoase, explozive, însoțite de distensie abdominală, stare de agitație. Pierderea în greutate este substanțială prin instalarea unei malabsorbții globale. Dacă nu se întrerupe alimentația cu lapte este posibil decesul prin deshidratare și malnutriție severă.

Diagnosticul pozitiv sugerat de istoric, se conturează prin constatarea acidității scaunelor, testul H_2 expirat pozitiv și, în lipsa acestuia, testul de toleranță la lactoză pozitiv, cu toleranță normală pentru absorbția glucozei și galactozei. Mucoasa intestinală studiată prin biopsie arată o arhitectură normală cu reducerea sau absența activității lactazei (Davidson J., 1964, Lifschitz F., 1964). Lactozuria constatată în unele cazuri, considerată în trecut ca semn de severitate, nu are o semnificație deosebită ; ea apare la concentrații mai crescute de lactoză în lumenul intestinal cu absorbția unei fracțiuni din aceasta, care se elimină renal. Alactazia sugarului trebuie diferențiată de deficitul tranzitor de lactază al prematurului.

Tratamentul constă în suprimarea laptelui sau folosirea unor formule delactozate (Al 110, Lactofort, Cazeolact, lapte delactozat). În unele cazuri se notează cu vîrsta recăpătarea toleranței pentru cantități mici de lactoză.

12.6.3.2. *Intoleranța familială la lactoză*

Înregistrată în literatura de specialitate din 1960 (Darling S. și col.), intoleranța familială la lactoză este tot o formă congenitală cu evoluție severă, adesea mortală. Numărul cazurilor publicate a fost de 20 pînă în 1969 (Berg N.O. și col.). Modul de transmitere este autosomal recesiv. Intoleranța la lactoză a fost sugerată de simptomatologia digestivă apărută de la naștere în cadrul alimentației cu lapte. Elementul surprinzător în stabilirea diagnosticului a constat în normalitatea testului de toleranță la lactoză și a activității dizaharidazelor în epiteliul intestinal. Administrarea de lactoză și sucroză a determinat aminoacidurie, lactozurie și sucrozurie. Prin excluderea patogeniei deficitului lactazic s-a emis ipoteza unor anomalii gastrice care duce la absorbția lactozei sau sucrozei în circulația sistemică, determinînd efecte toxice.

Tabloul clinic, foarte sever este dominat de vărsături similare celor din stenoza hipertrofică de pilor, scaune diareice apoase, stare de deshidratare, malnutriție severă. Simptomatologia se completează cu manifestări nervoase (convulsii) și renale (acidoză tubulară renală), conducînd la deces în cîteva săptămîni.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe constatarea aminoaciduriei și lactozuriei, după ingestia orală de lactoză (în prezența unui test de toleranță normal la lactoză), semne care dispar dacă lactoza este instilată direct în duoden (se evită calea gastrică).

Tratamentul constînd în excluderea lactozei din alimentație nu și-a probat eficiența.

Scanned with OKEN Scanner

12.6.3.3. *Intoleranța tranzitorie la lactoză a prematurului și nou-născutului*

Activitatea lactazică la făt, deși prezentă după luna a 3-a de gestație, rămîne scăzută pînă în săptămînile a 35-a a 38-a, cînd crește la 70% din cea observată la termen. De aceea născuții prematuri (care prezintă și o lungime mai mică a intestinului față de cei născuți la termen), manifestă o capacitate limitată de a absorbi lactoza. Această malabsorbție „fiziologică", tranzitorie este mai accentuată în cazul alimentației la sîn și în cazul folosirii formulelor adaptate (concentrație crescută la lactoză). Testul H_2 expirat și testul de toleranță sînt pozitive la 75% din prematuri în primele 2 săptămîni (Silverman, 1983). Scaunele sînt acide dar concentrația substanțelor reducătoare nu depășește în general 0,5% la proba Clinitest. Simptomele caracteristice intoleranței la lactoză apar numai cînd cantitatea de lactoză neabsorbită este mai mare de 10% din cea ingerată. Lactozuria este observată la 45—65% din prematuri și la 28—50% din nou-născuții la termen. Intoleranța tranzitorie a lactazei la prematur și nou-născut nu constituie o indicație de întrerupere a alimentației la sîn.

12.6.3.4. *Intoleranța la lactoză cu debut tardiv* (Hipolactazia primară a adultului).

Nivelul crescut al lactazei din marginea în perie, prezent de la naștere, persistă pînă în jurul vîrstei de 5 ani. După aceea activitatea lactazică suferă în general un declin, sau persistă la unele grupuri populaționale, realizîndu-se astfel două fenotipuri corespunzătoare deficitului; sau persistenței activității lactazice după vîrsta de 3—5 ani. Persistența activității enzimei întîlnită numai la specia umană este ipotetic legată de transmiterea filogenetică a unor adaptări ale funcției intestinale la lapte și la produsele lactate. Acest fenomen s-a petrecut în unele zone geografice în legătură cu creșterea animalelor domestice, așa cum s-a întîmplat în centrul și nordul Europei. În aceste zone prevalența hipolactaziei este scăzută. Astfel, în zona caucaziană, Anglia, Germania și Elveția prevalența deficitului lactazic este sub 20%, în Danemarca este între 2,6—6,6%, în Suedia sub 1%, în Finlanda 17%. În zonele geografice în care creșterea animalelor domestice nu a intrat în ocupația milenară a popoarelor se constată o prevalență crescută a hipolactaziei cu debut tardiv, între 70—100% (China, Coreea, Japonia, Africa, populația precolumbiană din America, grupuri populaționale din bazinul mediteranean, din Orient și la eschimoși). O altă ipoteză leagă persistența activității lactazei după perioda înțărcării, de adaptarea genetică la incidența crescută a rahitismului în climatul nord European. Consumul de lapte bogat în calciu și favorizarea absorbției calciului de către lactoză ar fi constituit o modalitate de scădere a frecvenței osteomalaciei (Chalfin D. și col., 1967) în această zonă.

Substratul genetic al persistenței sau declinului activității lactazice este încă controversat. Una din ipoteze (Ferguson și Maxwell, 1967) sus-

Scanned with OKEN Scanner

ține existența unui polimorfism structural al genei lactazice, care determină diferențe în rata sintezei enzimatice. Ar exista astfel trei gene alele, L, l_1 și l_2 ce controlează sinteza lactazei. Gena L este dominantă și codifică producerea de lactază toată viața. Gena l_1 controlează sinteza lactazei numai în perioada alăptării. Gena l_2 ar avea un caracter patologic. Din combinațiile posibile ar rezulta LL cu persistența activității lactazice, Ll_1 cu determinarea hipolactaziei cu debut tardiv și l_2 l_2 cu deficit primar de lactază la sugar (Ferguson și Maxwell, 1967).

După Sisker R. (1975) și Ransome Kuti O. (1975) ar exista un singur *locus* genetic cu două variante alelice, una cu caracter recesiv, corespunzînd hipolactaziei și una cu caracter dominant pentru persistența lactazei. Capacitatea adultului de a hidroliza lactaza s-ar transmite autosomal dominant, iar deficitul lactazic prin modalitatea recesivă (Sahi, 1973).

S-a mai formulat în cazul persistenței activității lactazice existența a două posibilități : a) sinteza unei enzime noi, distincte de cea fetală, care funcționează după perioada de alăptare, sau b) existența unei singure enzime care în mod normal este deprimată în timp, dar care continuă să funcționeze prin alterarea unei gene reglatoare, care pierde capacitatea de inhibare a sintezei de lactază. Întrucît structura imunochimică a lactozei fetale este identică cu cea a lactozei din epiteliul intestinal al adultului se consideră mai valabilă cea de-a doua eventualitate (mutația genei reglatoare).

Pentru mecanismul mendelian, autosomal recesiv de transmitere a hipolactaziei tardive pledează prevalența egală la ambele sexe, segregarea familială cu manifestarea tarei la homozigoți și distribuția bimodală a comportamentului glicemiei, la testul de toleranță (curbă plată la homozigoți, curbă normală la heterozigoți).

Tabloul clinic de intoleranță la lactoză se manifestă după vîrsta de 3—5 ani la copii care au tolerat bine laptele în primii ani de viață. În absența laptelui și produselor lactate din alimentație hipolactazia este asimptomatică. Vîrsta apariției manifestărilor clinice este în funcție de deprinderile alimentare. În țări unde consumul de lapte este în general crescut, intoleranța la lactoză debutează mai tardiv. Astfel, în Finlanda debutul se notează chiar la 15—20 ani (Sahi, 1972), în SUA, după vîrsta de 5 ani și la negri americani după 10—14 ani. În India și Thailanda unde consumul de lapte este în general scăzut semnele de intoleranță apar de la 3 ani și chiar după un an, fiind favorizate de malnutriție, diaree, parazitoze. Se admite că în unele cazuri de colon iritabil tulburările digestive se explică prin hipolactazia cu debut tardiv. De asemenea, aproximativ în 30% din cazuri, durerile abdominale recurente la copii sînt atribuite deficitului de lactază, prin pozitivarea testului H_2 expirat, 20—28% răspunzînd favorabil la suprimarea laptelui. S-a înregistrat o simptomatologie care mimează apendicita, prin distensia regiunii cecale.

În zonele unde produsele lactate intră în alimentația curentă există o toleranță „cu prag" pentru lactoză a indivizilor cu hipolactazie. Aceștia pot consuma zilnic 100—200 ml de lapte (12—18 g lactoză) sau de produse fermentate (brînză, iaurt) fără vreun prejudiciu. Depășirea acestor cantități declanșează sindromul de intoleranță la lactoză.

Diagnosticul se stabilește pe datele anamnestice, pe pozitivitatea testului de toleranță la lactoză (celelalte dizaharide și monozaharide fiind

bine tolerate) și pe proba terapeutică. Structura histologică a mucoasei intestinale este întotdeauna normală. Determinarea enzimatică atestă absența activității lactazice.

Tratamentul constă în reducerea sau suprimarea laptelui și a produselor lactate atunci cînd hipolactazia este manifestă.

Folosirea enzimelor care hidrolizează în prealabil lactoza laptelui ca „Lactase 500", „beta-galactozidaza*", prin incubare timp de 24 ore în frigider, face posibilă o alimentație fără restricții.

12.6.4. Intoleranța dobîndită sau secundară la dizaharide

Reducerea activității dizaharidazice în cursul unor afecțiuni digestive cu evoluție cronică reprezintă un aspect bine cunoscut și, după unii autori, frecvent întîlnit în practica medicală (Barnett, 1972). Această afirmație se sprijină pe faptul că orice leziune care alterează structura enterocitară implică și o interesare a echipamentului enzimatic situat la nivelul marginii în perie. Cel mai frecvent modificată și cel mai greu recuperabilă este activitatea lactazică, situată superficial în structura marginei în perie.

În funcție de întinderea leziunilor intestinului subțire, deficitul dizaharidazic poate să fie generalizat, determinînd o intoleranță totală, la lactoză, maltoză și sucroză. Acest aspect se poate întîlni în atrofia vilozitară din boli ca enterocolitele severe, celiachie, intoleranța la proteinele laptelui de vacă, în cursul stărilor de malnutriție cu malabsorbție severă, în limfangiectazia intestinală, sau în infestațiile masive cu *giardia intestinalis*. Cea mai frecventă cauză a intoleranței secundare la dizaharide o constituie enteritele infecțioase bacteriene și virale. Unele medicamente, ca neomicina, kanamicina, antimetabolicele (metothrexatul) afectează rata de regenerare a epiteliului intestinal și prin aceasta și sinteza de dizaharidaze. Colita ulcerativă, boala Crohn, fibroza chistică de pancreas se pot manifesta cu intoleranță la lactoză.

Evoluția bolii este tranzitorie, mai mult sau mai puțin durabilă, defectul enzimatic dispărînd odată cu cauza care l-a produs și cu refacerea integrității anatomice a mucoasei intestinale. Tabel 27.

Într-un studiu efectuat în Clinica de pediatrie „Emilia Irsa" București, în perioada 1972—1978 (Popescu V, Constanța Iacob și col., 1978) au fost urmărite 197 cazuri cu diaree și intoleranță la dizaharide, dintr-un total de 908 copii de vîrstă 0—3 ani spitalizați pentru diaree cronică (21,7%). Cazurile au avut următoarea încadrare etiologică : — enterocolite cu germeni specifici = 6 cazuri (3%), — enterocolite fără etiologie precizată = 151 cazuri (76,6%), — giardioză = 12 cazuri (6,1%), — malnutriție = 11 cazuri (5,58%), — enteropatie glutenică = 16 cazuri (8,12%), — dolicocolon congenital = 1caz (0,5%).

Aspectul histologic al mucoasei intestinale, cunoscut prin biopsie efectuată la 59 de copii, s-a încadrat în forme cu leziuni minime la 24 bolnavi (42,85%), forme cu atrofie vilozitară parțială la 17 bolnavi

* Preparată din Aspergillus Niger la Institutul de Științe Biologice — București.

Tabelul 27

Clasificarea etiologică a intoleranțelor secundare la dizaharide
(după Townley și col., 1966)

Tulburarea primară	Leziunea mucoasei demonstrată sau probabilă	Nivelul dizaharidazic scăzut	Intoleranța la :
Boala celiacă	Da	toate reduse mai ales lactaza	lactoză
Kwashiorkor	Da		lactoză
Diaree nespecifică, posibil infecțioasă	Da	toate reduse, mai ales lactaza	lactoză lactoză + sucroză
Infestație cu Lamblia	Da		lactoză
Abetalipoproteinemia	Da	lactaza absentă	lactoză
Mucoviscidoza	Nu	lactaza absentă	lactoză
Rezecție intestinală extinsă	Nu	lactaza	lactoză

(30,35%) și cu atrofie vilozitară subtotală sau totală, la 15 bolnavi (26,78%). În afara modificărilor platoului striat întîlnite la 45% din cazuri (predominînd la formele severe) s-au constatat alterări enterocitare (turtire, vacuolizări intracitoplasmatice) în 84% din cazuri, hiperplazie glandulară la 59% și edem în corion asociat cu infiltrat inflamator în 78% din cazuri. Nu s-a observat o corelație anatomoclinică, din cele 45 de cazuri cu evoluție severă numai 15 avînd atrofie vilozitară subtotală.

Tratamentul dietetic de excludere sau restricție a dizaharidelor se face, în intoleranțele secundare, în funcție de particularitățile individuale ale bolnavilor. Se folosesc preparate dietetice terapeutice total delactozate (Al 110, Lactofort, lapte delactozat) sau parțial delactozate (Dispeptolact, Humana H, Gluvilact 0). În cazul asocierii intoleranței la sucroză se evită preparatele care o conțin (Lactofort, Gluvilact 0). În absența formulelor industriale terapeutice se poate utiliza un preparat pe bază de cazeină obținută din lapte praf sau lapte de vacă. Cazeina este resuspendată în supă de morcovi 50% sau mucilagiu de orez 3%, cu adaos de glucoză 5—7—10% și ulterior cu ulei vegetal 2—3%. Acest regim va fi înlocuit treptat (prin tatonare) cu un preparat de lapte cu lactoză la sugarul de vîrstă mică (pînă la 4—5 luni) și cu alimente solide (orez pasat cu brînză de vaci, supă de zarzavat cu carne mixtă și preparate de lapte, la copilul peste 6 luni.

Dacă intoleranța secundară la dizaharide reprezintă o entitate anatomoclinică bine conturată în prezent, rata refacerii toleranței pentru diferitele oligozaharide rămîne încă o problemă deschisă, deosebit de importantă cînd se referă la sugarul sub 6 luni, la care regimul alimentar de excludere a laptelui și zahărului este încărcat de riscul carenței nutriționale.

Studiile statistice existente în literatura de specialitate se referă aproape în exclusivitate la ritmul de recuperare a toleranței la dizaha-

Scanned with OKEN Scanner

ride din cursul deficitului proteino-caloric sever, de tip kwashiorkor, iar rezultatele sînt variabile de la autor la altul în funcție de metoda de cercetare folosită.

Dintr-un lot de 100 de bolnavi cu malnutriție și diaree al autorilor Chandra și col., 1968, numai 4 mai prezentau deficit lactazic după 3 luni, apreciat prin testul de toleranță. Cook și Lee, 1966, într-un studiu efectuat pe mucoasa jejunală la un lot de 17 copii cu kwashiorkor, după 4—10 ani de evoluție, găsesc activitatea lactazică scăzută în toate cazurile, iar activitatea sucrazei și maltazei, efectuate ocazional, normale.

În referințele făcute asupra intoleranțelor secundare la dizaharide din cursul gastroenteritelor cronice la copil, Sleisenger și col., 1975, apreciază că intoleranța la lactoză poate persista 1—8 luni, iar în cazurile determinate de giardiază, refacerea toleranței după tratamentul antiparazitar se face după mai multe săptămîni sau luni. C. Anderson, apreciază că durata dietei de excludere este variabilă, necesitînd de la 2—3 săptămîni pînă la 6—12 luni, eventualitatea din urmă fiind considerată ca rară. Majoritatea autorilor sînt de acord că dificultatea evaluării ratei adevărate de recuperare a toleranței la dizaharide în cazurile cu gastroenterită este dată de neconcordanța dintre datele biochimice ale sindromului de malabsorbție (valori alterate) și toleranța clinică bună. Această concepție conduce la ideea că deficitul lactazic mai persistă cel puțin parțial după dispariția semnelor clinice și chiar după refacerea histologică (Desai și col., 1969, Anderson, 1975, Sleisenger, 1975).

Într-un studiu pe 7 sugari cu diagnosticul de intoleranță la proteina laptelui de vacă, Poley J. R. și col., în 1978, au constatat o reducere importantă a activității dizaharidazice care s-a normalizat după 4 luni de evoluție sub tratament.

Urmărind aspectul funcțional recuperator pe un lot de 41 cazuri în vîrstă de la 0 la 3 ani, supravegheate pentru intoleranță la dizaharide în Clinica de pediatrie „Emilia Irsa" — București (Popescu V. și col., 1978) s-a constatat că toleranța la lactoză s-a refăcut relativ lent : numai 21 (51%) din copii tolerau laptele după 1 an de evoluție, 31 (75%) după 2 ani și 36 (85%) după 3 ani. La încercarea de a primi lapte, 6 copii au continuat să prezinte tulburări digestive caracteristice intoleranței (*fig. 61*). Asocierea intoleranței la lactoză și zahăr s-a întîlnit la 23 cazuri (56%), la lactoză, zaharoză și maltoză în 4 cazuri (9,8%), la lactoză și maltoză în 2 cazuri (4,9%). Aceste asocieri nu corespund unor forme severe de boală cu leziuni histologice importante. Toleranța la zahăr s-a refăcut mai repede decît la lactoză : 8 (34%) din cazuri tolerau zahărul după 6 luni, 16 (60%) după un an și 18 (78%) după 2 ani (*fig. 62*). În cele 6 cazuri cu intoleranță la maltoză recuperarea a fost rapidă, făcînd posibilă introducerea în regimul alimentar a făinei de orez după 1—3 săptămîni.

Uneori deficitul dizaharidazic dobîndit este o componentă a „sindromului de depleție enzimatică a microvililor" în care există un deficit plurienzimatic prin leziuni extrem de severe ale mucoasei intestinale (Eggermont E. și col., 1980). În aceste cazuri se poate constata și o intoleranță tranzitorie la gluten concomitentă cu intoleranța la dizaharide, impunînd dieta glutenoprivă pe lîngă cea lipsită de dizaharide.

Scanned with OKEN Scanner

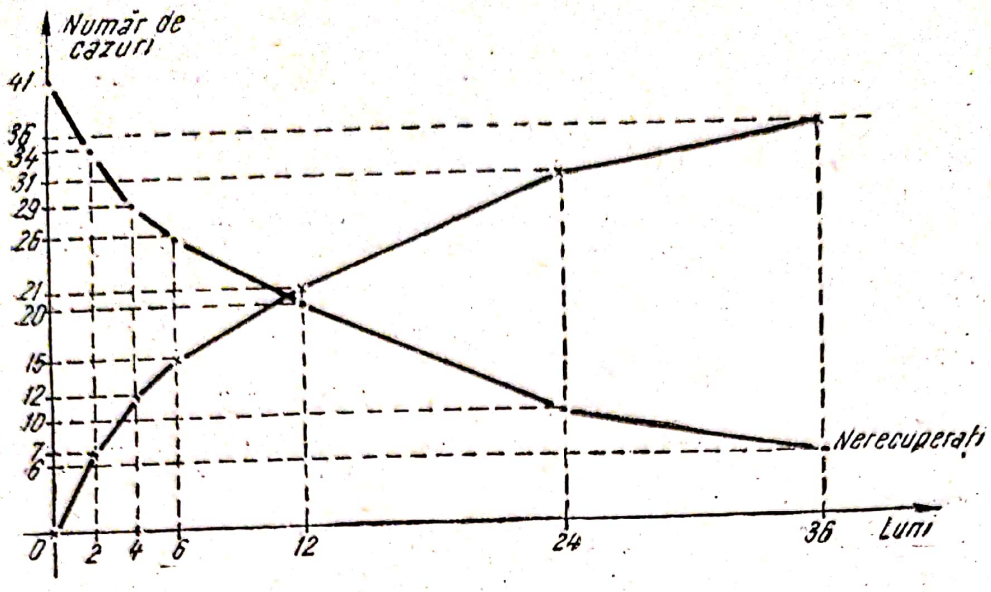


Fig. 61 — Diagrama recuperării toleranței la lactoză, urmărită la un lot de 41 de sugari cu intoleranță secundară la dizaharide (Clinica de Pediatrie „Emilia Irsa" — București, 1978)

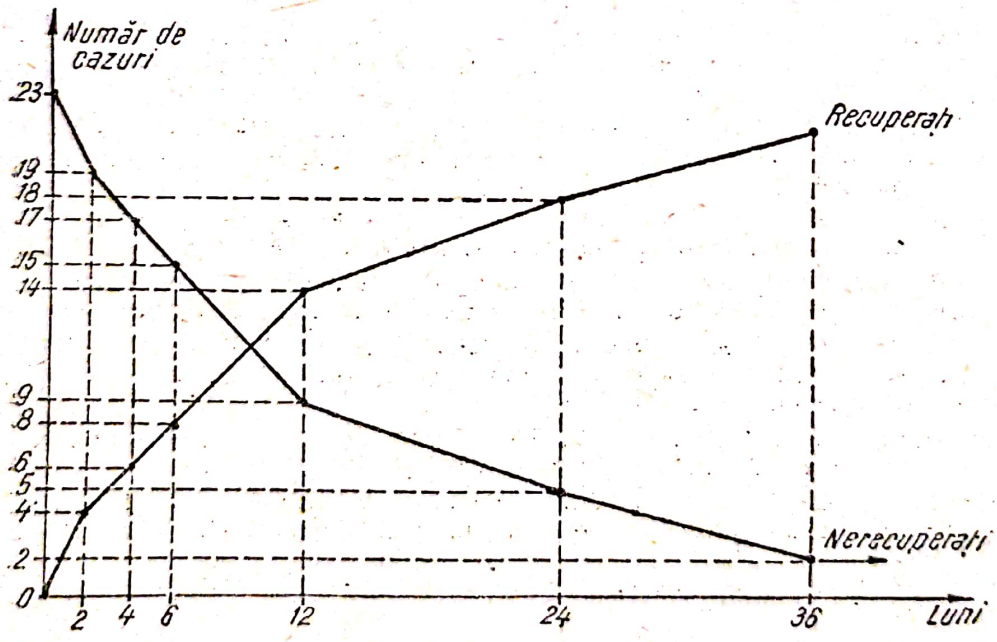


Fig. 62 — Diagrama recuperării toleranței la zaharoză, urmărită la un lot de 23 de sugari cu intoleranță secundară la dizaharide (Clinica de Pediatrie „Emilia Irsa" — București, 1978)

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ANDERSON C. M., MESSER M., TOWNLEY R. R. W., FREEMAN M. — Intestinal sucrase and isomaltase deficiency, in two siblings. Pediatrics, 1963 ; 31 : 1 003.
2. ANDERSON CHARLOTTE, BRUKE VALERIE — Disorders of carbohydrate digestion and absorption, in Pediatric gastroenterology Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975 ; 199—215.
3. ANTONOVICZ I., LEBENTHAL E. — Developmental pattern of small intestinal enterokinase and disacharidase activities in the human foetus. Gastroenterology 1977 ; 72 : 1 299.
4. BAYLESS T. M., HUANG S. S. — Recurrent abdominal pain due to milk and lactose intolerance in School-aged Children. Pediatrics, 1971, 47 : 1 029—1 032.
5. BERGOZ R. — Trehalose malabsorption cousing intolerance to mushrooms. Gastroenterology 1971 ; 60-5 : 939.
6. DAHLQVIST A., LINDBERG T., MEEUWISSE G., AKERMAN M. — Intestinal dipeptidases and disaccharidases in children with malabsorption. Acta pediat. Scand., 1970 ; 59 : 621—630.
7. DAHLQVIST A., LINDQVIST B. — Lactose intolerance and protein malnutrition Acta Pediat. Scand., 1971, 60 : 488.
8. DOUVES A. C., FERNANDES J., DEGENHART H. J. — Improved accuracy of lactose tolerance test in children using expired H^2 mesurement. Arch. Dis. Child., 1978, 53—12 : 1 263.
9. DUBOIS R., CHAMPENOIS A., FRASSEN-DODIAN J. — Un cas d'intolerance au sucrose. Arch. franç. Ped., 1964, 2 : 233—240.
10. DUCHIER Y. — Intolerance au lactose par déficit en lactase. Arch. Franç. Mal. App. dig., 1974 ; 63 : 513—531.
11. DUMITRAȘCU D., GRIGORESCU M., ITU I. — Intoleranța la dizaharide, în Intoleranțe și agresiuni alimentare. Ed. Medicală, București, 1984.
12. EGGERMONT E. — The intestinal brush border membrane. Acta Pediatr. Belg., 1979, 32 : 163.
13. FERGUSON A., MAXWELL J. D. — Genetic actiology of lactose intolerance. Lancet, 1967 : 188.
14. FERNANDES Y., KAMER Y. H. (van de) — The combined xylose — disacharide tolerance test, its application for disacharidase deficiency. Acta paediat. scand. 1971 ; 60 : 187—191.
15. FOURNIER A., DUCOULOMBIER H., PAULI A., DEVIN A., PATIGUY E. — L'intolérance au saccharose : enzymopathie complexe. Arch. franç. ped., 1964, 2 : 244—249.
16. GILAT T., RUSSO S., GELMAN — Malachi E., Aldor T. A. M. — Lactase in man : a nonadoptable enzyme. Gastroenterology, 1972, 62 : 1 125.
17. GRYBOSKI YOYEE — Congenital disorders of absorption, in Textbook of Gastroenterologie and Nutrition in infants, by E. Lebenthal, 1981 ; 76 : 931—941.
18. HYMANS J. S., STAFFORD R., GRAND R. J., WATKINS J. — Corelation of lactose, breath hydrogen test, intestinal morphology and lactase activity in young children. J. of Ped., 1980 ; 97 : 4.
19. ISAKOSKI M., JUSSILA Y., SARNA S. M. S. — A simple screening method for lactose malabsorption. Gastroenterology 1972 ; 62 : 1.
20. KRASILNIKOFF P. A., GUDMAN-HEYER, MOLTKE H. — Diagnostic value of disaccharide tolerance test in children. Acta paediat. scand. 1975, 64 : 693—698.
21. KRETCHMER N. — Lactose and lactase a historical perspeetive. Gastroenterology 1971, 61 : 805.
22. LAMY M., ROYER P., FREZAL Y., REY J. — Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant. Masson et C-ie Paris, 1968 : 261, 279.
23. LAWS Y. W., NEALE G. — Radiological diagnosis of disaccharidase deficiency. Lancet, 1966 ; 2 : 129.
24. LEBENTHAL E. — Lactose Malabsorption and milk consumption in infants and children. Am. J. Dis. Child., 1979 ; 133 ; 21—23.

Scanned with OKEN Scanner

13. MALABSORBȚIA MONOZAHARIDELOR ȘI POLIZAHARIDELOR

Constanța Iacob

În patologia umană malabsorbția monozaharidelor se referă la reducerea semnificativă a transportului glucozei și galactozei (monozaharidele rezultate din descompunerea poli- și oligozaharidelor) din spre lumenul intestinal către celulele epiteliului intestinal.

Se cunosc două tipuri de malabsorbție : *forma primară* sau familială, transmisă ereditar și — *forma secundară*, dobîndită în cadrul altor afecțiuni digestive, cu evoluție tranzitorie, în care poate fi perturbată și absorbția fructozei și D-xylozei (Silverman, 1983).

13.1. Malabsorbția primară de glucoză-galactoză

Descrisă pentru prima dată în 1962 de Lindquist și Meeuwisse afecțiunea este rar întîlnită (aproximativ 35 cazuri pînă în 1981 — Lebenthal E.). S-a menționat caracterul familial și prezența consanguinității în multe cazuri. Modul de transmitere este autosomal recesiv. Bolnavii au avut originea etnică orientală și caucaziană. Părinții copiilor bolnavi (heterozigoți) tolerau bine glucoza dar prezentau un deficit parțial de transport jejunal, particularitate folosită pentru depistarea heterozigoților.

Patogenic boala se definește ca o reducere marcată a transferului activ energo-dependent, a glucozei și galactozei din lumenul intestinal către enterocit, printr-o anomalie de legare a cărăușului transportor cu monozaharidul respectiv.

Dizaharidele, lactoza, sucroza, maltoza (rezultată din degradarea amidonului) sînt hidrolizate în glucoză, galactoză și fructoză. Dintre acestea numai fructoza (rezultată din sucroză) se absoarbe integral prin mecanism facilitat. Se apreciază că glucoza și galactoza au o scădere a absorbției pînă la 8—10% din cantitatea ingerată.

Simptomatologia este identică cu cea din intoleranța la dizaharide, discriminarea de aceasta făcîndu-se prin testele de toleranță. Semnul major, diareea apoasă, explozivă, cu miros acrișor apare de la naștere, după primele mese ce conțin lactoză, zahăr și glucoză. Abdomenul este destins, în regiunea fesieră se produce un eritem eroziv. Neaplicarea măsurilor terapeutice determină decesul în 1—2 săptămîni.

Diagnosticul se stabilește prin determinări paraclinice și de laborator : — aciditatea scaunului (pH = 4—5) ; — prezența substanțelor reducătoare în scaun ; la determinarea cromatografică se găsesc dizaharide, glucoză și galactoză ; — testul de toleranță este modificat (curba plată) pentru lactoză, sucroză, maltoză și galactoză ; — aspectul radiologic, histologic și enzimatic al mucoasei intestinale sînt normale ; — ATP-aza și Na celular sînt de asemenea normale ; — glicozurie (15—40 mg/100 ml) intermitentă în prezența unui nivel glicemic normal, pragul normal pentru glucoză fiind scăzut.

Tratamentul constă în reechilibrarea hidroelectrolitică prin perfuzie endovenoasă și alimentarea sugarului cu formule pe bază de soia sau de proteine hidrolizate conținînd 4—8% fructoză. Cu vîrsta se constată o oarecare toleranță la sucroză, din cauza conținutului în fructoză din acestea.

13.2. Malabsorbția secundară a monozaharidelor

Reprezintă un fenomen asociativ la malabsorbția dizaharidelor în cadrul unor boli digestive severe survenite în perioada neonatală și la sugar, sau după unele intervenții chirurgicale pe intestin (sindroame ocluzive). Ca și în intoleranța la dizaharide malabsorbția monozaharidelor poate apare ca sechelă a gastroenteritei, în special de etiologie rotaviralâ.

Mecanismul patogenic este de cele mai multe ori reducerea suprafeței absorbtive, ca în diareea intratabilă a sugarului mic. Alteori, prin contaminarea bacteriană a intestinului subțire se produce deconjugarea acizilor biliari cu formarea de acizi biliari liberi care interferează cu absorbția monozaharidelor. Acest mecanism poate fi întîlnit în diareile cronice și în malnutriția protein-calorică cu diaree. În unele cazuri patogenia malabsorbției monozaharidelor este obscură.

Diagnosticul este suspectat în cazul persistenței diareei acide la alimentația conținînd glucoză. Se confirmă prin testul de toleranță la glucoză. Biopsia intestinală arată o mucoasă profund alterată care explică reducerea suprafeței absorbtive.

Simptomatologia este similară intoleranțelor la glucide, cu scaune acide, apoase, emise în jet. La folosirea formulelor de lapte conținînd monozaharide (glucoză, galactoză și fructoză), tabloul clinic nu prezintă nici o ameliorare. Se poate instala acidoza metabolică și hipoglicemia.

Tratamentul se începe cu echilibrarea hidroelectrolitică prin nutriție parenterală. Alimentația orală se face cu preparate de soia fără hidrocarbonate, sau cu formule de cazeină hidrolizată (2,5%) cu ulei vegetal (3%) sau cu ulei cu trigliceride cu lanț mediu de atomi de carbon (2,5%). Reluarea glucozei pe cale orală se face cu prudență după 2—3 săptămîni folosind concentrații de 1%, crescute progresiv pînă la 5%. În monitorizarea regimului alimentar un rol orientativ îl are urmărirea secvențială a recuperării histologice a mucoasei intestinale, prin biopsie intestinală.

Scanned with OKEN Scanner

13.3. Malabsorbția amidonului

Deficitul congenital de amilază pancreatică este extrem de rar întîlnit (Nelson, 1985).

În general hidroliza și absorbția amidonului pînă la vîrsta de 4—6 luni nu sînt perturbate deși funcția amilazei pancreatice este fiziologic nedezvoltată în această perioadă. Digestia polizaharidelor este preluată la nou-născut și sugarul mic de amilaza salivară și glucoamilaza din marginea în perie.

Malabsorbția amidonului se poate constata în cazul abuzului de cereale în primele luni de viață (îngroșarea laptelui pentru reducerea refluxului gastro-esofagian) ; de asemenea în cazul intoleranței la sucroză-izomaltoză și în cazul leziunilor severe ale mucoasei intestinale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ANDERSON CHARLOTTE, BRUKE VALERIE — Disorders of carbohydrate, in Pediatric Gastroenterology. Blackwell Scientific. Publication, Oxford, 1975, 213—215.
2. GRIBOSKI YOYCE — Monosaccharide malabsorption in Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy, by E. Lebenthal Raven Press, New York, 1981, 939—941.
3. HUGE G. — Defects in monosaccharide metabolism, in Nelson Textbook of Pediatrics, XII ed. W. B. Saunders Company Philladelphia 1983, 446.
4. SILVERMAN ARNOLD, ROY C. CLAUDE — Starche intolerance, Monosaccharide malabsorption, in Pediatric Clinical Gastroenterology C. V. Mosby Company, St. Louis, 1983, 240, 246—248.
5. SINCLAIR LEONARD — Monosaccharide malabsorbtion, in Metabolic Disease in childhood. Blackwell Scientific Publication Oxford, 1979, 231—233.

Scanned with OKEN Scanner

14. BOLI DIAREICE CRONICE DE ETIOLOGII DIFERITE CU ALTERĂRI STRUCTURALE ALE MUCOASEI INTESTINALE

14.1. Enteropatia cu pierdere de proteine (EPP)

Maria Stănescu

Eliminarea prin tractul gastrointestinal, reprezintă o componentă importantă a catabolismului proteic normal. Studiul permeabilității intestinale la proteine în condiții fiziologice a demonstrat prin metoda imunoprecipitării Ouchterlony, prezența în sucul duodenal la subiecții normali a următoarelor fracțiuni proteice din constelația proteinelor plasmatice: albumină, gamaglobulină, prealbumină, alfa-macroglobulină, beta-2-A-globulină, siderofilină, beta-2-M-globulină, ceruloplasmină, fibrinogen. Acestea sînt în parte degradate în lumenul intestinal și reabsorbite ca aminoacizi, restul fiind eliminate ca atare prin fecale.

Pierderea excesivă de proteine plasmatice prin intestin reprezintă o cauză majoră de hipoproteinemie. Fenomenul apare într-o serie de boli gastrointestinale și extraintestinale, care perturbă circuitul normal al proteinelor la nivelul peretelui intestinal și a fost denumit „enteropatie cu pierdere de proteine" sau „enteropatie exsudativă".

14.1.1. Istoric

Deși ipoteza trecerii unei cantități de proteine plasmatice în lumenul gastroenteric a fost emisă încă din 1937 de către Welch și colab., pierderea gastroenterică nu a fost considerată ca mecanism al „hipoproteinemiei neexplicate" decît abia după 20 de ani, în 1957, cînd Citrin și col. au demonstrat pierderea masivă de proteine plasmatice la nivelul stomacului, într-un caz de gastrită hipertrofică gigantă.

Prin utilizarea izotopilor radioactivi în cercetarea hipoproteinemiilor „idiopatice" s-a observat catabolismul crescut al albuminelor, dar recunoașterea sediului gastrointestinal de pierderea proteinelor plasmatice a întîrziat, fiind îngreunată de hidroliza proteinelor ajunse în lumenul digestiv și reabsorbția de aminoacizi. În plus, izotopul utilizat pentru marcarea proteinei plasmatice în lucrările de început, a fost I^{131}, care prezintă o serie de dezavantaje pentru aprecierea eliminării acestora prin tubul

Scanned with OKEN Scanner

digestiv : albumina — I^{131} injectată intravenos este în parte catabolizată în torentul circulator, iar iodul eliberat este concentrat în secreţiile salivare şi gastrice ; o parte din acest iod liber este reabsorbită, astfel încît radioactivitatea fecală este mult inferioară celei dată de proteinele care au trecut din plasmă în lumenul intestinal.

După descoperirea de către Citrin a pierderii proteinelor plasmatice în lumenul gastric, Gordon a propus în 1958, pentru testarea acestei pierderi, utilizarea polivinil-pirolidonei (PVP) marcată I^{131}, macromoleculă sintetică, cu dimensiuni aproximativ egale cu cele ale albuminei umane şi care, ajunsă în tubul digestiv nu este atacată de enzimele proteolitice şi are o absorbţie intestinală nesemnificativă. Injectată intravenos, PVP-I^{131} demonstrează prin apariţia radioactivităţii fecale pierderea gastrointestinală de proteine plasmatice (testul Gordon) PVP are însă dezavantajul „substanţei artificiale" ; nu este un constituent normal al organismului. În plus, în primele 48 ore după injectarea intravenoasă, PVP se elimină prin urină în proporţie de peste 90%, ceea ce complică tehnica de lucru şi măsurători ale radioactivităţii.

În 1961, Waldman a introdus în studiul pierderii gastroenterice de proteine, albumina marcată Cr^{51}, care asigură o tehnică mai sensibilă de lucru, prin utilizarea albuminei, constituent normal al plasmei şi a izotopului Cr^{51}, care, spre deosebire de I^{131}, nu este secretat şi nici reabsorbit la nivel gastrointestinal în cantităţi semnificative.

Descoperirii lui Citrin din 1957, i-au urmat o serie de lucrări în care s-a descris pierderea enterică extensivă de proteine plasmatice, în asociere cu o varietate de leziuni gastrointestinale, iar termenul de „hipoproteinemie, hipercatabolică idiopatică" a fost înlocuit cu cel de „enteropatie exsudativă" şi apoi de „enteropatie cu pierdere de proteine". (Gordon — 1959, Schwartz — 1959, Waldman — 1961, Jeffries şi Sleisinger — 1964). În 1970 Waldman clasifică peste 70 de stări clinice şi experimentale sub denumirea de „enteropatie cu pierdere de proteine".

Enteropatia cu pierdere de proteine a fost apoi recunoscută de majoritatea autorilor printre cauzele sindromului de malabsorbţie la adulţi şi copii (Sleisinger — 1975, Anderson — 1975, Lebenthal — 1981, Silverman — 1983).

14.1.2. Circumstanţele etiologice ale enteropatiei cu pierdere de proteine

Enteropatia cu pierdere de proteine poate apărea într-o serie de boli digestive şi extradigestive. Sleisinger (1975) propune gruparea acestor boli în trei categorii fiziopatologice (*tabelul 28*).

a) EPP prin ulceraţii ale mucoasei gastrointestinale.
b) EPP prin tulburări metabolice şi/sau *turnover* ale celulelor epiteliale intestinale.
c) EPP prin obstrucţii ale fluxului limfatic intestinal.

În afara entităţilor enumerate în *tabelul 28*, EPP a mai fost descrisă în : colită ulcerativă, polipoza gastrointestinală, diverticuloza intestinală, tuberculoza intestinală, pancreatita cronică, mucoviscidoza, megacolon, sindromul postgastrectomie, enterita de iradiere, malnutriţia proteincalorică, tromboza venelor cave, insuficienţa cardiacă congestivă, anemia

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 28

Clasificarea și tratamentul bolilor asociate cu EPP
(după Sleisinger, 1975)

Boala	*Tratamentul*
Ulceraţii mucoasale	
Carcinom gastric	Chirurgical (rezecţie)
Limfom gastric	Chirurgical (rezecţie)
Ulcere multiple gastrice	Chirurgical (rezecţie)
Cancer colon	Chirurgical (rezecţie)
Enterita granulomatoasă	Chirurgical (rezecţie)
Ileojejunita negranulomatoasă difuză	corticosteroizi
Boli mucoase fără ulceraţii	
Hipertrofia Menetrier	Rezecţie (forma localizată)
Boala celiacă	eliminare gluten
Sprue tropical	acid folic, antimicrobian
Boala Whipple	antimicrobian
Gastroenteropatia alergică	excluderi dietetice şi steroizi
Enterite bacteriene şi parazitare	antimicrobian
Fistula gastrocolică	rezecţie
Adenom vilar	rezecţie
Anomalii limfatice	
Capillaria philipinensis	tiabendazol
Limfangiectazia primară	dietă hipolipidică
Fistula limfenterică	rezecţie
Limfonul	chimioterapie
Pericardita constrictivă	pericardectomia

feriprivă, agammaglobulinemia, anorexia nervoasă, edemul angioneurotic, sindromul nefrotic, purpura Henoch-Schönlein, astmul bronșic, scleroza tuberozitară cu malformație angiomatoasă.

Lista bolilor susceptibile să se complice cu EPP rămîne deschisă cercetărilor viitoare.

14.1.3. Fiziopatologia pierderii gastroenterice de proteine

Tehnici sensibile de lucru, utilizînd proteine marcate radioactiv, au stabilit că, în mod normal, pierderea enterică reprezintă 10% din cantitatea de proteine plasmatice, catabolizate pe zi (ceruloplasmina Cu^{67}) este macromolecula ideală pentru măsurarea pierderilor enterice prin metoda *clearence*-ului.

Eliminările intestinale catabolice de proteine plasmatice, se consideră în afara secreției active de către mucoasa intestinală a IgA, care trec prin lumen legate de un „transportor". Mecanismul exact al acestei eliminări enterice a proteinelor plasmatice nu este complet elucidat ; pierderea proteică prin descuamație epitelială și „scăpările" de limfă concomitente reprezintă singura certitudine.

Pierderea excesivă de proteine plasmatice prin tractul gastrointestinal poate apare în următoarele circumstanțe fiziopatologice : creșterea permeabilității mucoasei la proteine ; exsudație inflamatorie la nivelul suprafețelor epiteliale ulcerate ; descuamație celulară excesivă ; pierderi de limfă prin peretele intestinal, în condiții de tulburarea fluxului limfa-

Scanned with OKEN Scanner

tic, prin obstrucții ale căilor limfatice sau prin creșteri ale presiunii venoase centrale *(vezi fig. 63)*.

Pierderea excesivă de proteine plasmatice la nivelul peretelui gastrointestinal declanșează mecanisme compensatorii : creșterea sintezei proteice și scăderea catabolismului endogen extraenteric*. Aceste mecanisme compensatorii mențin deseori nivele serice normale sau evasinormale de proteine. Hipoproteinemia apare cînd pierderea enterică de proteine se însoțește de tranzit intestinal rapid (diaree) sau cînd este de o gravitate ce depășește capacitățile de compensare ale organismului.

În EPP prin obstrucția căilor limfatice se înregistrează în cele mai multe cazuri hipolipemie și hipocolesterolemie, care apare atît prin pierderile de limfă, după ruptura limfaticelor dilatate de la nivelul peretelui intestinal, cît și prin malabsorbție lipidică (absorbția grăsimilor alimentare se face pe cale limfatică necesitînd un flux limfatic eficient).

Prin pierderile de limfă la nivelul peretelui intestinal se pierd și limfocite : limfopenia și scăderea hipersensibilității întîrziate prin pierderea limfocitelor imunocompetente se înregistrează relativ frecvent la bolnavii cu obstrucții limfatice (Vesin și Catan — 1967, Fordtran — 1975, Silverman — 1983).

Ruptura limfaticelor dilatate de la nivelul peretelui intestinal pare să fie mecanismul esențial de pierderea proteinelor, lipidelor, și limfocitelor, atît în limfangiectazia primară cît și în dilatațiile limfatice intestinale secundare tulburărilor de flux limfatic, care apar prin creșterea presiunii în sistemul limfatic datorită leziunilor extrinseci (limfosarcom, malrotație etc.), sau prin creșterea presiunii venoase centrale (insuficiența cardiacă congestivă, mai ales în pericardita constrictivă).

O dată cu pierderile enterale de proteine și lipide se pierd și minerale, mai ales fierul — legat de feritină și cuprul — legat de ceruloplasmină, precum și calciul. Anemia hipocromă și hipocalcemia cu tetanie, fac parte deseori din tabloul clinic al EPP. Legătura de la cauză la efect, între carența marțială și hipoproteinemia din EPP este greu de stabilit. Pe de o parte pierderile enterice de proteine pot antrena pierderi de fier prin intermediul feritinei și pe de alta, carența marțială accentuează hipoproteinemia prin efectul negativ asupra sintezei de proteine : enzimele ce conțin fier (ex. : citocromii), cu rol important în sinteza de proteine sînt slab sintetizate în condiții de carență marțială. În plus scăderea sintezei de proteine implică scăderea sintezei de hem, care agravează anemia *(vezi fig. 63)*.

Prin scăderea presiunii coloidosmotice a plasmei, hipoproteinemia determină transudație crescută de fluide prin capilare, cu apariția edemelor și uneori, hiperaldosteronism secundar cu retenție hidrosalină, care accentuează sindromul edematos.

---

* Majoritatea proteinelor plasmatice sînt sintetizate în ficat (alfa-albumine, beta-globuline, fibrinogen) și în plasmocitele din sistemul limfoid (Ig). Ficatul sintetizează 16—18 g albumină/zi sau 0,15 g albumină/kg corp/zi. În E.P.P. această sinteză crește la 0,29 g/kg/corp/zi, ceea ce reprezintă nivelul maxim pentru ficat. Acest mecanism compensator are ca suport material reutilizarea aminoacizilor reabsorbiți în intestin.

Scanned with OKEN Scanner

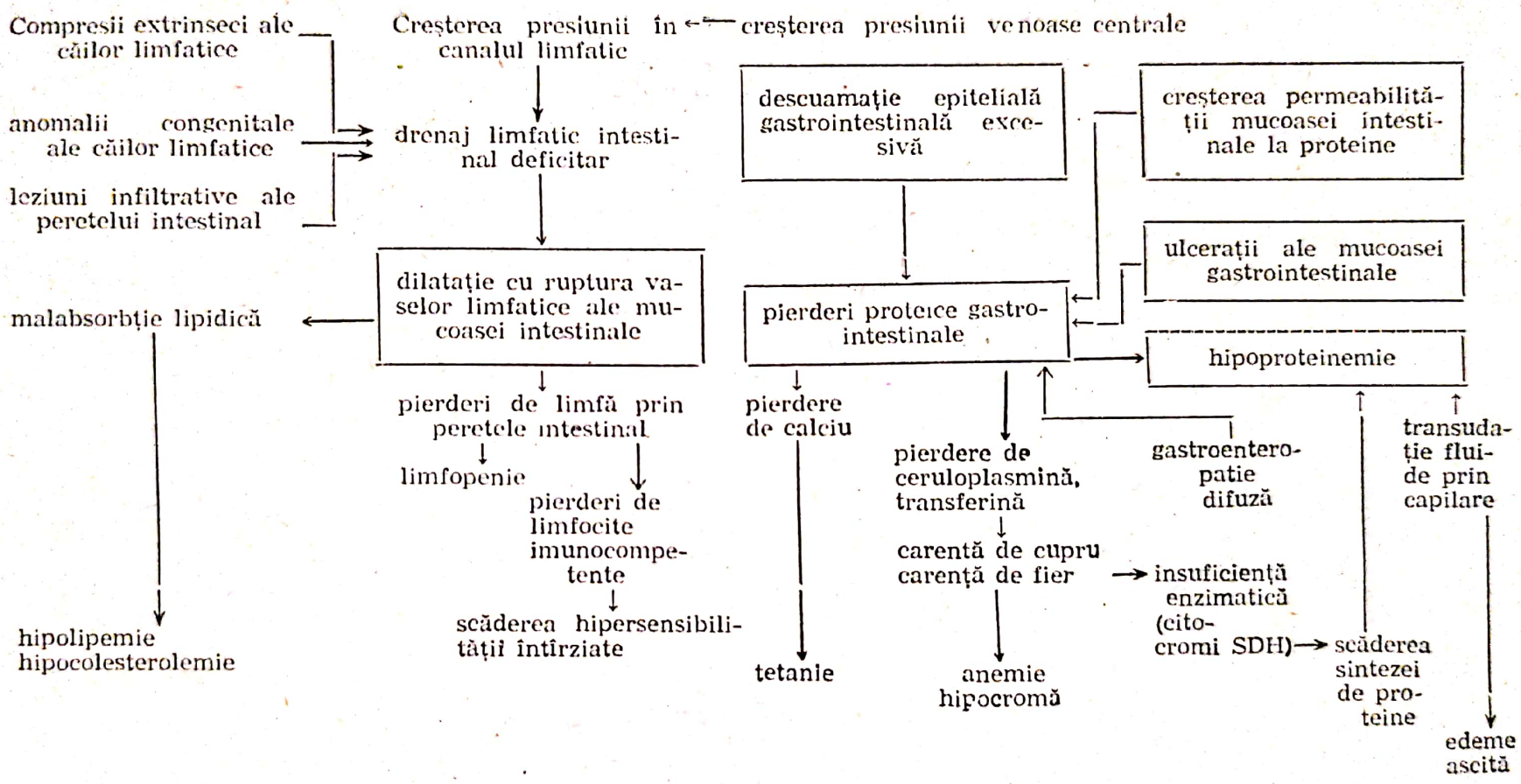


Fig. 63 — Mecanismele fiziopatologice ale enteropatiei cu pierdere de proteine

14.1.4. Aspecte clinice

Edemele hipoproteinemice reprezintă simptomul major al EPP, apariția acestora în asociere cu o boală gastrointestinală este sugestivă pentru pierderea gastroenterică de proteine. Uneori această „exsudație intestinală" poate apărea ca singura manifestare a suferinței gastrointestinale. EPP nu este o entitate clinică, ci reprezintă o tulburare care poate acompania numeroase maladii digestive și extradigestive ce afectează tractul gastrointestinal, determinînd o exagerare a fenomenului de catabolism proteic, ce se desfășoară în mod normal la nivelul mucoasei gastrointestinale. Tabloul clinic este dominat de cele mai multe ori de simptomatologia bolii de fond ce se complică prin EPP. În plus, odată cu EPP apare tendința la repetate infecții respiratorii și digestive, care este pusă în legătură cu hipogammaglobulinemia secundară pierderii enterice.

Edemele accentuate cu debut precoce, adesea asimetrice mai importante în partea inferioară a corpului sugerează obstrucția limfatică prin anomalii limfatice primare. La copii, circumstanțele etiologice cele mai frecvente ale enteropatiei cu pierdere de proteine sînt : limfangiectazia intestinală congenitală, boala celiacă, gastroenteropatia alergică și enteritele bacteriene și parazitare.

14.1.5. Investigarea EPP

Hipoproteinemia prin pierdere gastrointestinală are valori medii de 4—5 g% și se caracterizează prin diminuarea simultană a tuturor fracțiunilor plasmatice, în particular a albuminelor și globulinelor (7-S-gamma-globuline, sau IgG, macroglobuline sau IgM, beta-2-A-globuline sau IgA), precum și a ceruloplasminei, transferinei, fibrinogenului și lipoproteinelor, iar raportul albumine/globuline este normal. Aceste aspecte o diferențiază de hipoproteinemia hipoanabolică prin defect de sinteză, în care scade o singură fracțiune proteică.

Nivelele serice normale sau scăzute ale lipidelor și colesterolului diferențiază hipoproteinemia din EPP, atît de hipoproteinemia hipoanabolică, cît și de cea care apare prin proteinurie în sindroamele nefrotice în care lipidele plasmatice au nivele mai mult sau mai puțin crescute.

Diagnosticul de certitudine al EPP se face prin testarea pierderii fecale de albumină marcată cu Cr^{51} sau de ceruloplasmina Cu^{67} după injectarea intravenoasă. Radioactivitatea fecalelor, *marker* al pierderii de proteine se dozează timp de 96 ore după injectarea intravenoasă de proteină marcată. Pierderea intestinală de proteine marcate (PI) se calculează după formula :

$$PI = \frac{\text{radioactivitate fecală în „perioada de colectare"}}{\text{radioactivitate plasmatică medie în perioada de colectare}} \times \text{Nr. zile colectare}$$

În mod normal PI este mai mic de 1%

Testarea pierderii intestinale de proteine ușurează diagnosticul diferențial cu hipoproteinemiile de altă cauză ca : scăderea de cauză genetică

Scanned with OKEN Scanner

a sintezei unor fracțiuni proteice (deficitele de Ig), scăderea sintezei unor proteine serice din bolile hepatice, creșterea catabolismului unor fracțiuni proteice (hipoproteinemia hipercatabolică familială Waldman), pierderi proteice renale, pierderi proteice prin leziuni cutanate.

Odată diagnosticată enteropatia exsudativă, se va căuta afecțiunea pe care o complică. Dacă aceasta nu este deja cunoscută la debutul edemelor hipoproteinemice, se vor face în primul rînd investigații radiologice, endoscopice, histologice (biopsie intestinală) și teste absorbtive intestinale.

Examenul radiologic poate evidenția leziuni parcelare (ex. : în enterita regională, limfangiectazia parcelară) indicînd sediul ileal pentru biopsie, suplinind examenul endoscopic gastrointestinal în cazurile în care acesta nu poate fi efectuat. Malrotația (vezi pag. 147), cauză de tulburare a fluxului limfatic poate fi descoperită radiologic.

Dacă nu se evidențiază leziuni în intestinul subțire, se va investiga colonul : irigografie, endoscopie, biopsie de mucoasă rectală etc.

Limfangiografia, dificil de efectuat la copii, rămîne cu indicații restrînse la cazurile neelucidate etiologic, după investigarea completă gastrointestinală.

14.1.6. Tratamentul și prognosticul EPP

Procesul de pierdere gastroenterică de proteine este reversibil, depinzînd de boala „de fond", care trebuie să reprezinte obiectivul principal al măsurilor terapeutice.

În EPP prin obstrucție limfatică, mai ales în limfangiectazia difuză, dieta are rol important în tratament. Volumul limfei intestinale și presiunea în limfaticele intestinale dilatate se pot reduce prin reducerea grăsimilor cu lanț lung din dietă, care se absorb pe cale limfatică și înlocuirea cu trigliceride cu lanț mediu, care se absorb pe cale portală (Holt — 1964).

În cazurile cu hiperaldosteronism secundar — spironolactonele contribuie la diminuarea edemelor.

În tratamentul anemiei hiposideremice din EPP, carența proteică, ce implică carența de transferină și de ceruloplasmină, justifică asocierea la terapia cu fier și cupru a transfuziei de sînge sau de plasmă, sau a hidrolizatelor de proteine, după unii autori, chiar și administrarea de hormoni anabolizanți (P. Carredu — 1965). Tratamentul corect al anemiei feriprive din EPP reprezintă un obiectiv important, întrucît anemia feriprivă poate agrava enteropatia exsudativă cauzală (vezi pag. 317).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALPERSTEIN G. — Protein-Losing Gastroenteropathy in Pediatric Nutrition, in Infant Feeding Deficiencies Diseases. Fima Lifshitz Marcel Dekker inc. New York, Basel, 1982, 485.
2. AUZERIE J., BATTIN J. — Les enteropathies exsudatives. Med. Inf., 1976, 83, 5, 497.
3. GORDON R. S. — Exsudative Enteropathy Abnormal Permeability of the Gastrointestinal Tract demonstrable with Labell, ed. P.V.P., Lancet, 1959, 1, 325.

Scanned with OKEN Scanner

4. JARNUM S. — Protein Losing Enteropathy. Blackwell Scienitfic Publications, Oxford, 1963.
5. LAHEY M. E. — Protein Losing Enteropathy. Pediatr. Clin. N. Amer., 1962, 9, 689.
6. SILVERMAN A., ROY C. C. — Pediatric Clinical Gastroenterology. Mosby Co., 1983, 304.
7. SLEISINGER H. M., GRAHAM J. M. — Protein Metabolism and Protein-Losing Enteropathy in : Gastrointestinal Disease Sleisinger Fordtran S. R., Saunders Co., 1975, 35.
8. WALDMAN T. A. — Protein Losing Enteropathy. Gastroent., 1966, 50, 422.

14.2. Diareea cu malabsorbție din anemia feriprivă

Maria Stănescu

Malabsorbția se înscrie printre complicațiile anemiei hipocrome prin carență de fier (anemia feriprivă), apărînd în cadrul unor modificări morfo-funcționale ale mucoasei gastrointestinale, cu mecanism incomplet elucidat și reversibile la terapia marțială. Netratată, această complicație a anemiei feriprive închide cu deficitul de fier un cerc vicios redutabil, pentru starea sănătății, precum și pentru creșterea și dezvoltarea copilului.

Malabsorbția din anemia feriprivă se manifestă atît sub forma malabsorbției izolate a fierului, cît și sub forma malabsorbției generalizate cu diaree cronică, deseori complicată cu enteropatie exsudativă și/sau microhemoragii digestive repetate.

Rolul etiologic al carenței de fier în producerea acestei tulburări este demonstrat de efectul terapeutic prompt al administrării corecte de fier, fără a aplica nici una din modificările dietei, cunoscute ca indicații terapeutice în sindromul de malabsorbție și enteropatie exsudativă.

Mecanismul de producere al acestor complicații, ale anemiei feriprive nu este complet elucidat. Ele au ca substrat lezional o gastroenteropatie difuză : atrofia mucoasei gastrice și leziuni de gastrită superficială, atrofie vilozitară intestinală și infiltrat inflamator al laminei propria (lucrările lui Shiver — 1957, Cameron — 1962, Naiman — 1964). Testele funcționale înregistrează hipersecreție gastrică, test de absorbția d-xylozei alterat, eventual exsudație intestinală și steatoree, cu probe funcționale și profil nutrițional clinic și biologic pozitive pentru sindromul de malabsorbție generalizată. Se pare că aceste modificări structurale și tulburările funcționale cu malabsorbție și chiar microhemoragiile digestive, apar în legătură cu deficite enzimatice dobîndite prin carență marțială : citocromoxidaza, succindehidrogenaza, care conțin fier și catalizează procese energetice ce susțin multiplicarea și maturația celulară, a epiteliului gastrointestinal, sinteza proteinelor enzimatice epiteliale și implicit procesele de digestie și absorbție intracelulară de la nivelul epiteliului absorbtiv intestinal.

Cercul vicios fiziopatologic *(vezi fig. 64)* este rupt dramatic de tratamentul cu fier al anemiei. Succesul tratamentului cu fier asupra malabsorbției, enteropatiei exsudative și microhemoragiilor gastrointestinale face

Scanned with OKEN Scanner

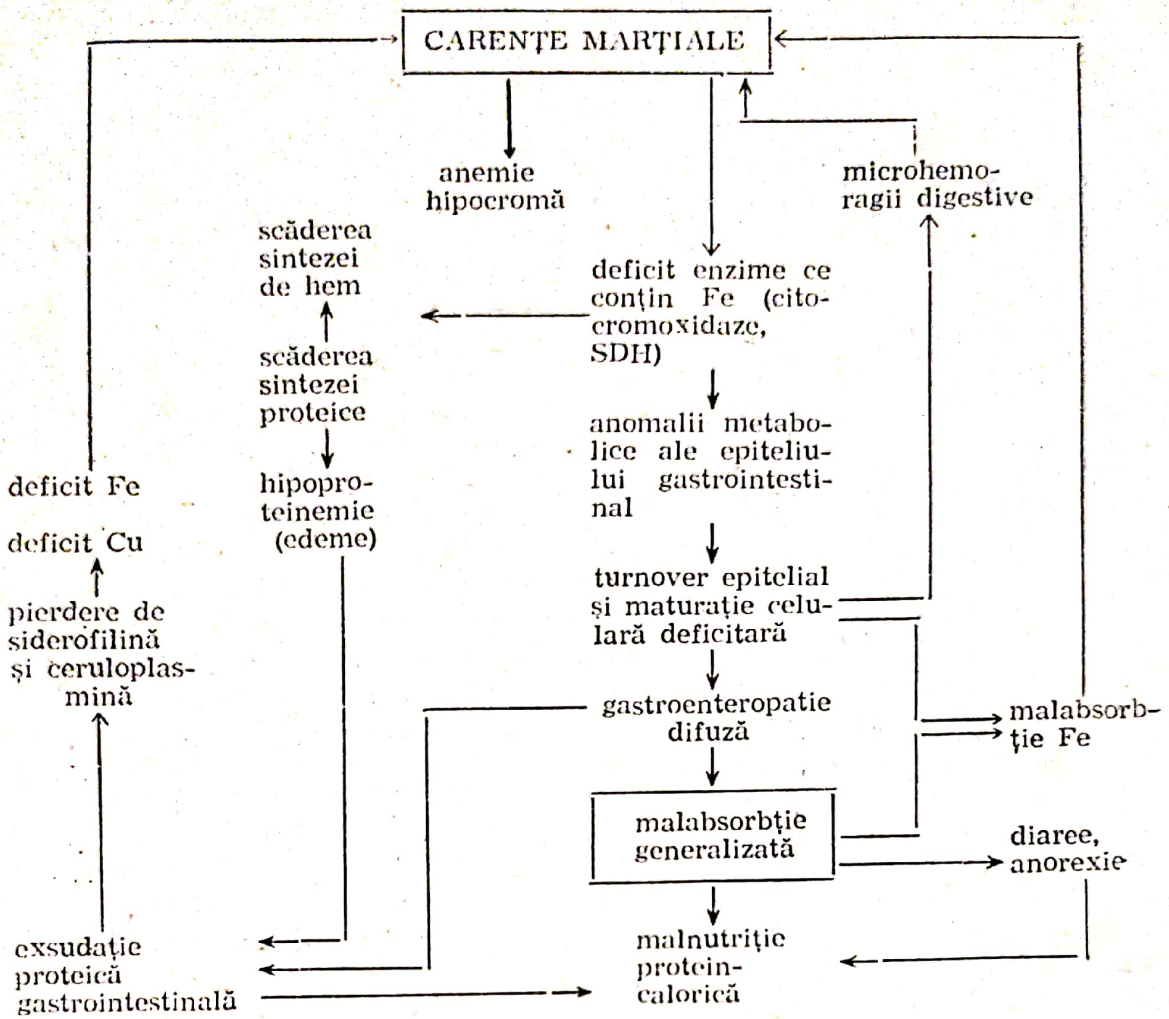


Fig. 64 — Relația între anemia feriprivă și malabsorbție

diagnosticul diferențial cu alte cauze ale sindromului de malabsorbție și/sau ale enteropatiei exsudative, precum și cu anemia feriprivă secundară malabsorbției și/sau enteropatiei exsudative, în care terapia marțială corectează anemia dar nu corectează tulburările digestive.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BADENOCH J., EVANS J., RICHARDS W. C. D. — The Stomach in hipochromic anaemia. Brit. J. Haemat., 1957, 3, 175.
2. DAVIDSON W. M. B. — Iron deficiency anaemia. Seria de rapoarte tehnice nr. 182, O.M.S. Geneva, 1959.
3. DAVIDSON W. M. B., MARKSON J. L. — The gastric mucosa in iron deficiency anaemia. Lancet, 1955, 2, 639.
4. NAIMAN J. L., OSKI F. A., DIAMON L. K. — The Gastrointestinal Effects of Iron Deficiency Anaemia. Pediatrics, 1964, 33, 84.
5. POPESCU V. (sub red.) — Anemiile hipocrome la sugar și copil. Ed. Medicală, Buc., 1985, 118.

14.3. Diareea cronică în bolile imunodeficitare primare

Georgeta Palicari

Tractul intestinal joacă un rol important în mecanismul homeostaziei imunitare. Aceasta explică, pe de o parte, faptul că unele boli intestinale au ca urmare perturbări imunitare, iar pe de altă parte, apariția tulburărilor gastro-intestinale în bolile imunodeficitare primare și idiopatice.

Diareea cronică poate fi asociată mai multor imunodeficiențe primare, uneori ca simptom de debut care conduce la diagnostic, alteori ca epifenomen sau complicație majoră care concură la evoluția nefavorabilă.

Imunodeficiențele primare sînt, în majoritatea cazurilor, însoțite de diaree cronică cu malabsorbție și malnutriție, cel mai constant afectați fiind cei cu perturbarea imunității celulare și cu imunodeficiențe combinate.

Orientarea diagnostică, în cazul în care diareea este simptomatică dominant, este dată de :

— *antecedentele familiale,* care relevă existența altor frați decedați la vîrstă mică sau cu complicații după vaccinări, consanguinitate, boli asemănătoare la colateralii la care ancheta genetică decelează o transmitere recesiv autosomală sau legată de sex ;

— *antecedente personale,* în care sînt prezente infecții recurente cu caracter trenant, diaree cronică cu Salmonella, Stafilococ, Candida, Pneumocystis Carinii, infestare cu Giardia, rebelă la tratament ;

— *examenul clinic* poate fi evocator atunci cînd la diarei trenante sau recidivante se asociază alte infecții cronice, malnutriție, în condițiile în care există și o hipoplazie limfoidă : ganglioni superficiali nepalpabili sau foarte mici în apropierea unui focar inflamator evolutiv, amigdale și vegetații adenoide hipoplazice, absența imaginii timice pe radiografii, număr de limfocite sub 1200/mm^3, în hemogramă etc.

Reluarea anamnezei și căutarea altor simptome specifice diferitelor imunodeficiențe sînt de o deosebită importanță în etapa anamnestico-clinică.

Testele de certificare a bolilor imunodeficitare se vor adresa atît imunității mediate celular, cît și celei umorale.

Bazîndu-ne pe o clasificare ce are drept criteriu nivelul la care este afectat sistemul imunitar, ne vom referi la entitățile care asociază mai frecvent diareea cronică.

14.3.1. Boli primare ale imunității umorale
(boli primare ale celulelor B)

14.3.1.1. *Agammaglobulinemia X-lincată (panhipogammaglobulinemia, agammaglobulinemia congenitală, boala Bruton)*

Se întîlnește în special la băieți, transmisia făcîndu-se predominant recesiv, legat de sex, dar și autosomal recesiv. Poate apărea și sporadic. Sindromul asociază scăderea semnificativă a concentrațiilor principalelor trei clase de imunoglobuline, iar imunitatea celulară este normală. În

Scanned with OKEN Scanner

condițiile în care nivelul seric al imunoglobulinelor este mai mic de 20% în raport cu valorile normale ale vîrstei, formele clinice sînt severe.

Dispariția imunoglobulinelor transferate de la mamă la copil, în jurul vîrstei de 6—8 luni, face ca debutul să se situeze în această perioadă, cînd manifestările sînt dominate de infecțiile grave cu piogeni și *Haemophilus influenzae*, pneumonii, meningite, septicemii, greu influențate de tratamentele antiinfecțioase. Diarea și sindromul de malabsorbție sînt asociate într-o proporție de 14—15% (C. Anderson, V. Bruke, 1975), deseori generat și întreținut de infestarea cu Giardia.

Diareea este, de obicei, ușoară, recidivantă și tinde să se remită odată cu înaintarea în vîrstă. Uneori acești bolnavi prezintă un deficit lactazic de durată.

Se citează o frecvență crescută a infecțiilor cu rotavirusuri în cadrul acestei boli (C. A. Silverman, 1981).

Mucoasa jejunală a bolnavilor cu diaree poate prezenta modificări, de la scăderea marcată a plasmocitelor în *lamina propria* și pînă la prezența unor microabcese în cripte.

O simptomatologie asemănătoare este întîlnită și în hipogammaglobulinemia tranzitorie a sugarului.

Tratamentul este nespecific. Măsurile dietetice dețin un rol principal. Se recomandă dieta restrictivă în lactoză. Tratamentul giardiazei trebuie făcut pînă la eradicarea infestării.

14.3.1.2. *Agammaglobulinemia primară „dobîndită" (hipogammaglobulinemia idiopatică dobîndită, hipogammaglobulinemia cu debut tardiv).*

Boala are un caracter familial, al cărui mecanism genetic nu este încă lămurit.

Nivelul imunoglobulinelor serice este mai puțin scăzut decît în forma X-lincată și se discută recent o posibilă afectare și a imunității celulare.

Boala se întîlnește la ambele sexe și debutează la vîrsta de școlar și adolescent. Asociază frecvent diareea cronică, iar steatoreea și intoleranța la dizaharide sînt deseori prezente.

Modificările histopatologice sînt variabile, cu atrofie vilozitară de diferite grade, diferențiată de cea prezentă în sindromul celiac prin absența sau scăderea numărului celulelor plasmocitare.

Este întîlnită asocierea și a unei hiperplazii a ganglionilor limfatici intestinali, „hiperplazia limfoidă nodulară" — noduli mici, cu diametrul de 1—2 mm — situați dedesubtul celulelor epiteliale columnare, cu tendință de extindere în submucoasă. Prezența acestor ganglioni poate fi pusă în evidență prin tranzit baritat.

Se citează, de asemenea, prezența unei ileojejunite negranulomatoase inflamatori cu ulcerații multiple și edem. Infestarea cu Giardia este constantă în formele cu atrofie vilozitară.

Tratamentul cu gammaglobulină intramuscular sau cu plasmă proaspătă perfuzată subcutan este indicat de unii autori (Nelson, 1983). Se recomandă 0,7—1,7 ml gammaglobulină intramuscular la 4 săptămîni interval, pentru a menține un titru de imunoglobuline serice de 300 mg/dl.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru prevenirea hepatitei epidemice, posibil de transmis prin administrarea de plasmă, se preconizează recoltarea acesteia de la donatorii din familie care nu sînt purtători de antigen HBs.

Dieta glutenoprivă duce la ameliorarea sindromului de malabsorbție în cazurile de atrofie vilozitară.

În cazurile cu giardioză asociată, se recomandă, ca medicament de elecție, Metronidazolul.

14.3.1.3. *Deficiența selectivă de imunoglobulină A (defect incomplet al imunoglobulinelor ; disgammaglobulinemia cu imunodeficiență variabilă comună)*

Este cea mai frecventă imunodeficiență primară, fiind prezentă în populație cu o rată de 1/500—1/700.

Modul de transmisie poate fi autosomal dominant sau recesiv. Se citează, în unele cazuri, aberații ale cromosomului 18, fără a se fi stabilit legătura cu gena structurală a imunoglobuinelor A care nu este situată la acest nivel.

Boala asociază frecvent boli autoimune, reacții alergice, malignități.

Incidența manifestărilor gastrointestinale la acești bolnavi este scăzută (10—20%) dar cînd există, formele clinice sînt deosebit de severe, în special la vîrsta de sugar mic. Se citează evoluție spontan favorabilă după vîrsta de 3—4 ani.

Diareea cronică cu malabsorbție la dizaharide și gluten, ca și intoleranța la proteinele laptelui de vacă răspund greu la tratament. Infestarea cu Giardia este prezentă de regulă.

Modificările mucoasei intestinale merg pînă la atrofie vilozitară completă, întîlnindu-se adesea și hipertrofie limfoidă nodulară.

Recent a fost descrisă deficiența selectivă a componentei secretorii a imunoglobulinei A, care se exteriorizează fie prin moarte subită la sugarul mic fie prin diaree cronică intratabilă, deseori agravată prin infecții recidivante cu germeni Gram-negativi. Afectarea producției intestinale de anticorpi serici poate genera reacții de tip fenomen Arthus, probabil din cauza formării de complexe imune (Chandra, 1983).

14.3.2. **Boli primare ale imunității celulare** (deficiența primară a celulelor T)

Copiii cu acest tip de deficiențe au, de regulă, tulburări gastrointestinale.

14.3.2.1. *Aplazia congenitală a timusului și paratiroidelor* (Sindromul Di George)

Boala, al cărei caracter ereditar nu a fost dovedit, este prezentă la ambele sexe și debutează precoce, imediat după naștere.

În afara aplaziei timice, este prezentă și hipoplazia paratiroidelor, cu toate consecințele clinice cunoscute.

Scanned with OKEN Scanner

Imunitatea celulară este prăbușită în timp ce imunitatea umorală este normală.

Diareea cronică cu intoleranță la lapte, uneori și la gluten, alături de infecțiile recurente virale, fungice, bacteriene, concură la instalarea unei malnutriții severe.

Deși nu există modificări morfologice evidente la examenul histoenzimologic al mucoasei intestinale, s-a pus în evidență scăderea notabilă a lactazei, sucrazei și maltazei (Silverman).

14.3.2.2. *Displazia timică (Boala Nezelof ; Sindromul Nezelof ; aplazia limfocitară normoplasmocitară normoglobulinică ; alimfocitoză pură)*

Boală ereditară, prezentă la ambele sexe, cu transmitere autosomal recesivă (?).

Debutul, situat frecvent în primul semestru de viață, este marcat de infecții virale și micotice, alături de bolile pulmonare recidivante, diareea cronică cu malabsorbție ducînd rapid la oprirea creșterii.

Pe lîngă forma cu imunoglobuline normale și afectare a celulelor T, descrise de Nezelof, există forme cu deficit imunitar global — *Alimfoplazia timică tip Elvețian* — în care se întîlnește și un defect parțial al imunoglobulinelor.

La acești copii, diareea cronică este întreținută de infecții repetate cu germeni Gram-negativi, în special *Salmonella, E. Coli, Pseudomonas.* Micoza cronică a tractului gastro-intestinal este frecventă, rezistentă la tratament, și împiedică alimentația orală. Tulburările gastro-intestinale și infecțiile repetate concură la instalarea și agravarea malnutriției. Este prezent un deficit dizaharidazic global.

Pe fragmentul de mucoasă jejunală apar, în *lamina propria,* macrofage care conțin vacuole mari PAS-pozitive.

14.3.3. **Boli imunologice combinate**

În afara ageneziei timice de tip Elvețian, ce face parte tot din această categorie, diareea cronică se mai întîlnește în :

Defectul imunitar mixt cu celule B prezente, în care tulburările digestive, și în special diareea, sînt mai rar întîlnite dar severe și nu răspund la tratament.

Ataxia-telangiectazia ereditară se însoțește la 70—80% din bolnavi de scăderea imunoglobulinelor A secretorii, o parte din aceștia avînd diaree cronică și tendință la infestare parazitară.

Boala lanțurilor alfa (boala lanțurilor grele) este încadrată de unii autori în imunodeficiențe primitive combinate, predominînd cele umorale prin afectare selectivă a imunoglobulinei A.

Se descrie o alterare a țesutului limfatic cu proliferarea celulelor limfocitare și plasmocitare, care produc o imunoglobulină A formată exclusiv din lanțuri grele (alfa).

Debutează, în general, în a doua copilărie, diareea cronică și malabsorbția făcînd parte sistematic din tabloul clinic.

Scanned with OKEN Scanner

Mucoasa intestinului subțire prezintă modificări caracteristice, de infiltrat mononuclear, în special plasmocitar, la nivelul *laminei propria* și uneori în submucoasă, precum și celule ce produc exclusiv imunoglobuline A cu lanțuri grele.

14.3.4. Boli ale imunității nespecifice

Boala granulomatoasă cronică (granulomatoza fatală a copilăriei; granulomatoza septică progresivă; granulomatoza cronică familială)

Afecțiunea are caracter familial, debutează înainte de un an și are, ca tulburare predominantă, o disfuncție a fagocitozei indusă de o anomalie a membranei lizozomilor neutrofilelor.

Tabloul clinic este dominat de infecția cu Stafilococ, *Seratia marcescens, Candida albicans.*

Diareea trenantă este prezentă în mod obișnuit, ca expresie a malabsorbției dizaharidelor și lipidelor. Deficitul de creștere, cu determinism plurifactorial, este întreținut de dificultățile de alimentare determinate de stenozele esofagiene, antrale și intestinale, date de leziunile granulomatoase.

Studii histologice relevă existența granuloamelor cu celule gigante multinucleate și cu macrofage spumoase. Se citează, în unele cazuri, atrofie vilozitară de diferite grade.

Tratamentul, în imunodeficiențele primare celulare și combinate, este nespecific, având ca obiectiv controlarea infecțiilor, stăpînirea bolii diareice și recuperarea malnutriției.

Ca tratament specific, în prezent se studiază posibilitatea folosirii interleukinei 2, „imunohormon" secretat de celulele T, care — administrat animalelor tinere cu timectomie — a restabilit funcțiile imunitare.

Studiile experimentale și fundamentale ce se desfășoară în prezent vor conduce, foarte probabil, la îmbunătățirea în timp a mijloacelor de prevenire și tratament ale acestor boli.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AMMAN Y. — T cell and TB cell immunodeficiency disorders — Ped. Clin. North Amer., 1977, 22, 2, 293—311.
2. ANDERSON CHARLOTTE, BRUKE VALERIE — Pediatric gastroenterology — Blackwell Scientific Publications — Oxford, London, Edinbourgh, Melbourne, 1975, cap. 8, 230—238.
3. ARNAUD F. BATTANDIER — Les phénomènes immunitaires locaux du tube digestive et leur pathologie chez l'enfant — Arch. Fr. Pediatr. 1982, 39, 511—514.
4. BEHRMAN R., VAUGHAN V. NELSON — Textbook of Pediatrics — W. B. Saunders Company — Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyio, 1983, 504—523.
5. CHANDRA R. K. — Primary and secondary immunodeficiency disorders — Edinbourgh Churchill Livingstone, 1983, 1—11.
6. CORMAN L. — Clinical Immunology Serv. Medical Clinics — Baillière Tindall — W. B. Saunders London 1985.

Scanned with OKEN Scanner

7. FABRE A., CANET J., PESNEL G., PHEULPIN J., LAJOUANINE P. — Diarrhée purulente à récidives multiples et hipogammaglobulinemie congenitale avec lymfopenie chez une fille de quatre ans — Ann. Ped., 1968, 44, 49—53.
8. FERGUSON A. — Progress report: Intraepithelial lymphocytes of the small intestine gut, 1977, 18, 921—937.
9. GEORMĂNEANU M., GHERGHINA I. — Imunitatea și bolile imunitare la copii, Editura medicală, București, 1983.
10. GOLDMAN A. S., GOLDBLUM R. M. — Primary deficiency in humoral immunity, Pediatr. Clin. North Am., 1977, 24, 277—283.
11. GRISCELLI C. — Clasification and treatment of immunodeficiencies, Congress XVII-th International of Pediatrics, International Convention, Center, Manila, Philippine — vol. II, 1983, 430.
12. PARROTT W. — The gut a lymphoid organ, Clin. Gastroenterol, 1976, 5, 211—228. 211—228.
13. RUSESCU A., PRIȘCU R., GEORMĂNEANU M., STĂNESCU V. — Timusul Ed. Academiei, 1964.
14. SILVERMAN C. A. — Pediatric Clinical Gastroenterology, Mosby Company, Saint Louis, 1981, 329—336.
15. SMITH H. L., THIER O S — Pathophysiology, The biological principles of Disease, International Textbook of Medicine, W B. Saunders, Philadelphia, 1985, 1 570—1 577.
16. SODEMAN W.A., SODEMAN TH. — Pathologic, Phisiology; Mecanism of Disease, W. B. Saunders, Philadelphia, 1985.

14.4. Giardiaza

Maria Stănescu

14.4.1. Generalități

Giardiaza este o parazitoză cauzată de protozoarul *Gardia Lamblia*, parazit din clasa *Flagelata, familia Octomitideae*. Organism cu parazitism cavitar, Giardia are sediul principal în duoden și jejunul proximal, dar poate difuza în tot intestinul subțire și chiar în colon, precum și în căile biliare, determinînd o simptomatologie digestivă polimorfă.

Prima observație asupra infectării intestinului uman cu Giardia aparține medicului Antony van Leeuwenhock din Delft (1681), care depistează parazitul în scaunele proprii, pe care le studia, fiind bolnav, cu diaree cronică.

Polimorfismul simptomatologiei din infestația cu Giardia, lipsa unui remediu prin care să se poată confirma ca „giardiazice" unele tulburări gastrointestinale suspecte, precum și lipsa datelor morfologice necesare identificării cu certitudine a parazitului, au făcut ca descrierea simptomatologiei giardiazice să apară după 200 de ani de la descoperirea acestui parazit. Acest progres începe cu descrierea clară a parazitului în anul 1859 de către Lambl, de unde și numele de *Lamblia intestinalis*.

Introducerea în 1937 a tratamentului cu atebrină, care aparține lui Gali Valerio, apoi cu mepacrin (Hartman și Kyser — 1941) au deschis o epocă nouă în cercetarea clinică a infestării cu giardia: într-o serie întreagă de tulburări s-a demonstrat legătura cu prezența giardiei în tubul digestiv, dispărînd după eradicarea parazitului prin tratament.

În țara noastră, primul caz de giardiază a fost descris de Hațieganu în 1940. La copil, prima comunicare a fost făcută de Rusescu A. și col.

Scanned with OKEN Scanner

14.4.2. Epidemiologie

Giardia Lamblia este unul din paraziții cei mai frecvent implicați în infestația parazitară a intestinului uman, considerîndu-se că el există în intestinul a 25% din populația globului (Hugh—Moffet — 1976). Această cifră este relativă, deoarece există oameni care, deși au parazitul în organism, sînt asimptomatici. Giardia rămîne însă un parazit patogen și nu comensal.

Parazit contagios, se pare că prezintă un ritm de infectare mai ridicat decît alte parazitoze contagioase, în aceleași condiții de igienă (Brumpt — 1972), aspect mai pregnant în climatul temperat. Relația de directă proporționalitate între indicii mari de frecvență și aglomerație a populației este unanim recunoscută de epidemiologi (mediul urban și colectivitățile oferă indicii cei mai mari de frecvență).

O serie de studii epidemiologice subliniază receptivitatea crescută a copiilor mici pentru Giardia, precum și agresivitatea crescută a parazitului la vîrstele mici, ceea ce a pus problema unui „status imunologic aparte" al copiilor, care ar favoriza prezența și agresivitatea parazitului, pe lîngă nivelul scăzut al deprinderilor igienice, la această vîrstă.

Sursa de infecție este numai omul bolnav sau purtătorul sănătos de paraziți, care elimină prin materiile fecale chiștii de giardia. Contaminarea se face prin ingestia chiștilor aduși de mîini murdare, alimente, apă. În formele manifeste de giardiază, tulburările intestinale apar la 2—3 săptămîni de la infestare.

14.4.3. Biologie

Parazit de dimensiuni microscopice, Giardia Lamblia este un protozoar flagelat, care se prezintă sub două forme : vegetativă și chistică.

În *forma vegetativă* (trofozoidul) are aspect piriform, cu dimensiuni de 10—20 microni/8—15 microni, avînd o față dorsală convexă și o depresiune ventrală (discul sugător), cu care se fixează pe mucoasa intestinală, 2 nuclei simetrici și 4 perechi de flageli. *Forma chistică* este ovoidă, cu dimensiuni de 10—15 microni/7—9 microni, membrană fină, cu dublu contur : membrana parazitară în interior și membrana chistică spre exterior.

Forma vegetativă populează cel mai frecvent duodenul și jejunul superior, avînd pH optim de dezvoltare 6,4—7. În cazurile cu anaclorhidrie sau hipoclorhidrie, parazitul poate ascensiona în stomac ; mult mai rar, giardia poate parazita colonul și chiar rectul (proctit giardiazică). Giardia este un parazit mobil, care trăiește liber în lumenul intestinal, se hrănește prin osmoză și are tendința de a pătrunde în mucoasa intestinală. La forma vegetativă s-au descris mișcări de sacadare, rotire, flotare, ondulare etc. (Glebski — 1967) precum și aderența la suprafața mucoasei intestinale prin discul sugător, astfel încît poate fi observat în amprentele fragmentelor de mucoasă prelevate bioptic (*fig. 65*) sau la examenul microscopic al mucoasei intestinale impregnată în mucusul intestinal, sau aderentă la enterocite (*fig. 66*).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 65 — Amprentă de mucoasă intestinală prelevată bioptic. Formă vegetativă de Giardia : aspect piriform, cu 2 nuclei. Col. Giemsa, Ob. 40 x (dr. Maria Stănescu — Teză de doctorat, 1980)

Fig. 66 — Trofozoid de giardia (T) aderent la epiteliul intestinal. Prelevat bioptic examinat pe secțiune histologică : 90 x (dr. Maria Stănescu — Teză de doctorat, 1980)

Cu ajutorul microscopiei electronice Brandborg (1967) a observat pe lîngă prezența parazitului în spațiile interviloase, invadarea celulei epiteliale de către acesta și chiar cazuri în care parazitul străbate mucoasa pînă la nivelul „muscularis mucosae". Fenomenul penetrației intestinale, cu posibilitatea „tisularizării" parazitului prin traversarea pe cale limfatică a barierei intestinale (Caroll M. E. și colab. — 1961, Baiandino G. D. — 1981), precum și eliberarea endo- și exotoxinelor gardiazice rămîn probleme deschise.

În fecale parazitul apare în forma chistică de eliminare periodică din tubul digestiv (ocazional la bolnavii cu tranzit intestinal accelerat, mai ales la copii, poate apărea și în forma vegetativă).

Giardia Lamblia se înmulțește în lumenul duodenojejunal prin diviziune (fisiune binară longitudinală), fenomenul encistației și excistației, locul unde se produce excistația sînt încă neclare. După mai multe diviziuni, parazitul îmbracă forma chistică și este eliminat cu materiile fecale, fapt unanim recunoscut, dar asupra duratei „perioadelor negative" de eliminare a chiștilor datele rămîn controversate. În majoritatea cazurilor,

Scanned with OKEN Scanner

perioadele negative s-au apreciat la 5—10 zile, dar s-au găsit și perioade de 30 zile (Nitzulescu V. — 1983). Astfel, în cazurile suspecte, examenele coproparazitologice negative se vor completa cu examenul parazitologic al sucului duodenal și al bilei și/sau cu examenul histologic al mucoasei intestinale prelevată prin biopsie.

Forma chistică reprezintă forma de trecere de la o persoană la alta. Ingerați, paraziții se dechistează, apar trofozoizii și încep să se înmulțească în organismul noii gazde.

14.4.4. Patogenie

Mucoasa intestinului subțire infectat cu giardia, prezintă modificări morfofuncționale cu răsunet important asupra absorbției, unanim recunoscut, giardia fiind citată actualmente printre factorii etiologici ai malabsorbției. Studiile morfologice prin biopsie de mucoasă intestinală au descris :

— contactul strîns între mucoasă și parazit, care o tapetează uneori pe suprafețe întinse, sugerînd factorul mecanic în patogenia malabsorbției ;

— procese inflamatorii în lamina propria cu dispoziție focală ;

— modificări enterocitare, sugerînd disfuncția digestivă și absorbtivă a epiteliului ;

— vilozități subțiate, scurtate, ajungîndu-se în formele grave la aspect de „mucoasă plată", ca în boala celiacă, cu vilozități dispărute* ;

— edem corionic accentuat, sugerînd tulburarea transportului substanțelor nutritive de la epiteliul absorbant spre vasele sanguine și limfatice.

Întrucît nu există un paralelism între gravitatea leziunilor de mucoasă intestinală și malabsorbția din giardiază s-au incriminat o serie de factori favorizanți ai tulburărilor de absorbție, a căror listă rămîne deschisă :

— „ocluzia" mecanică a mucoasei intestinale prin paraziții „încrustați" la suprafața epiteliului absorbtiv și prin secreție excesivă de mucus ;

— competiția parazit-gazdă pentru substanțele nutritive ;

— leziuni ale mucoasei intestinale (*vezi fig. 66*) ;

— tulburări de motilitate intestinală ;

— deconjugarea sărurilor biliare, secundară dezvoltării excesive a bacteriilor, prin „disbioză" intestinală legată de prezența giardiei în lumenul intestinal.

Prin caracterul de asociere cu infestația giardiazică și de reversibilitate la tratamentul antiparazitar, studiile clinice și fiziopatologice au atribuit giardiazei o serie de tulburări motorii, secretorii și absorbtive ale tubului digestiv, a căror listă rămîne deschisă. Astfel sînt : hipoclorhidria pînă la anaclorhidrie, cu toate consecințele ei asupra digestiei și absorbției ; scăderea activității pancreasului exocrin ; tulburarea motilității in-

* Sindromul de malabsorbție în cadrul căruia intoleranța la lactoză și steatoreea sînt considerate aproape obișnuite, impune asocierea la tratamentul antiparazitar al dietei restrictive la lactoză, trigliceriole și gluten (Ch. Anderson — 1975)

Scanned with OKEN Scanner

testinale mimînd sindromul de „colon iritabil" ; tulburări diskinetice biliare de cele mai multe ori de tip hipoton, cu alungiri de vezică biliară. Din experiența clinică se remarcă incidența crescută a tulburărilor motorii, în particular a diskineziei gastroduodenale (spasm piloric, reflux duodenogastric, hipotonie gastrică cu alungire și ptoză, stază duodenală). Diareea cronică giardiazică este consecința uneia sau mai multora dintre tulburările enunțate mai sus.

În cazurile cu localizare biliară a parazitului, s-au descris leziuni de angiocolită și colecistită precum și spasmul sfincterului Oddi, ajungîndu-se uneori pînă la stadiul de hepatită colestatică.

În cazurile în care giardiaza apare la un bolnav de hepatită virală acută, majoritatea autorilor menționează influența negativă exercitată de parazitoză asupra evoluției bolii hepatice.

După același principiu enunțat mai sus, al asocierii cu infestația giardiazică și reversibilitatea la tratamentul antiparazitar, s-au descris : tulburări cardiovasculare (mai ales tulburări de ritm), glandulare („addisonism giardiazic") și chiar tulburări oftalmologice, cu fond lezional considerat ipotetic, consecință a fenomenelor toxicoalergice : blefaroconjunctivite, corioretinite hemoragice. Mecanismul toxicoalergic și/ sau fenomenul „tisularizării" giardiazice au fost incriminate și în patogenia tulburărilor neuropsihice, reversibile la tratamentul antiparazitar.

Eozinofilia sanguină de obicei la nivele mici pare să crească în formele „penetrante" cu „tisularizarea" giardiei.

Patogenitatea parazitului giardia depinde de starea organismului gazdă. El se multiplică excesiv în lumenul intestinal, și produce leziuni epiteliale severe într-un organism cu reactivitate scăzută. Asocierea frecventă a giardiazei cu stările de imunodeficiență, cu scăderea IgA, sugerează rolul acestora în apărarea contra invaziei parazitare. Studiul activității imunitare din mucoasa intestinală, prin tehnici de imunofluorescență asupra prelevatelor bioptice au evidențiat scăderea IgA secretorii la nivelul laminei propria, care poate apărea independent de valorile serice, deficit care pare să favorizeze colonizarea intestinului cu virusuri, bacterii și paraziți, prin scăderea potențelor de apărare locală (IgA secretor, care trece în lumenul intestinal, are proprietatea de a fixa complementul în prezența lizozimilor, determinînd liza microorganismelor).

14.4.5. Tabloul clinic

Giardiaza este o parazitoză cu simptomatologie polimorfă, nespecifică, dar specifică modului în care reacționează gazda. Tulburările digestive sînt preponderente.

Fără să fie obligatorie, **durerea abdominală** rămîne un simptom frecvent al giardiazei. Ea poate fi : difuză sau localizată (periombilical, epigastric, în hipocondrul drept sau stîng, uneori în flancul drept) ; recurentă, continuă sau colicativă. Cînd apare sub formă de colică, durerea impresionantă însoțită de paloare și transpirații reci poate simula colica hepatică, apendicita acută sau criza dureroasă din ulcerul gastric. De cele mai multe ori între crizele dureroase, bolnavul nu are alte acuze, rareori rămîne cu dureri difuze, iar intensitatea acestora este mică ; la examenul

Scanned with OKEN Scanner

clinic, abdomenul este suplu, fără puncte dureroase. Din experiența clinică se observă că durerea recurentă, cu localizare epigastrică, de intensitate medie sau ușoară, fără legătură cu mesele, însoțindu-se de sensibilitatea zonei la palpare, în timpul „episodului dureros" este cea mai frecventă manifestare a „sindromului dureros abdominal" din giardiază. Cînd durerea capătă periodicitatea bolii ulceroase sau îmbracă aspectul colicii hepatice ea este de cele mai multe ori revelatoare a complicațiilor infecției giardiazice cronice netratate (respectiv gastroduodenită cronică, colecistopatie severă).

Un alt simptom major este modificarea de tranzit intestinal. Foarte frecvent apare **diareea cronică,** uneori evoluînd episodic și îmbrăcînd aspectul enterocolitei acute în perioadele de „exacerbare" a sindromului diareic. Constipația apare mai rar dar alternanța cu diareea reprezintă un aspect relativ frecvent al tulburărilor de tranzit intestinal din giardiază. Diareea cronică din giardiază evoluează cu scaune de aspect variabil, de la un bolnav la altul, dar și la același bolnav, de la un episod la altul : scaune de consistență moale, pînă la aspectul lichid ; miros urît, uneori fetid ; culoare brun-gălbuie, verzuie sau albicioasă ; pot conține mucus, resturi alimentare și chiar sînge, pot fi macroscopic „steatoreice" ; numărul variază de la 1—2 pînă la 10—12 pe zi. În cazurile cu deficit dizaharidazic, secundar „atacului" parazitar asupra enterocitului, apar scaunele apoase, explozive, cu pH acid, din cadrul „intoleranței la dizaharide" (vezi pag. 287). În cazurile cu leziuni intestinale severe poate apare intoleranța tranzitorie la gluten, mimînd boala celiacă.

Alte simptome digestive, întîlnite destul de frecvent în giardiază, însoțindu-le sau nu pe cele descrise mai sus sînt : *grețurile, vărsăturile,* distensia abdominală, senzația de plenitudine postprandială, flatulența, anorexia, senzația de „amar în gură" și vărsăturile cu caracter bilios, de cele mai multe ori revelatoare ale unui reflux duodenogastric, tulburare frecvent întîlnită. Anorexia apare deseori într-un context frapant, pentru anturaj, de alternanță cu bulimia, care apare episodic, și este de scurtă durată, comparativ cu perioadele îndelungate de anorexie, iar scăderea în greutate și chiar întîrzierea în dezvoltarea psihosomatică a copiilor anorexici relevă de cele mai multe ori asocierea anorexiei cu sindromul de malabsorbție.

Observația asupra unor bolnavi infestați cu giardia, manifestînd *„alergie alimentară",* cu simptomatologie zgomotoasă declanșată de ingestia alimentelor specifice, cu recuperarea toleranței la aceste alimente, după eradicarea parazitului, așteaptă de la studiile ulterioare explicația acestor fenomene imunoalergice.

Tulburările neuropsihice nu fac parte din tabloul clinic obișnuit al giardiazei, dar situîndu-se uneori pe primul plan, mimează afecțiunile neuropsihice, astfel încît cunoașterea lor este de mare importanță pentru beneficiul terapeutic. Încă din anul 1949 Gaehlinger a denumit giardia ca „parazitul asteniei și al stărilor anxioase". La copii, tulburările neuropsihice sînt de obicei de gravitate ușoară, dar rămîn susceptibile de agravare în cazurile netratate : cefaleea difuză sau localizată cu caracter pulsatil, oboseală după eforturi mici, iritabilitate, alteori tristețe, scăderea capacității de concentrare a atenției și/sau scăderea memoriei de fixație, parestezii, convulsii, pavor nocturn.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, suspiciunea asupra infecției cu Giardia Lamblia trebuie să existe în orice suferință (mai ales digestivă) care nu are o cauză cunoscută, mai ales la copii și cu atît mai mult cu cît aparțin grupelor mici de vîrstă și/sau colectivităților aglomerate și/sau unor condiții igienico-sanitare deficitare.

14.4.6. Diagnostic

Odată suspectată parazitoza, ea trebuie confirmată prin examene parazitologice competente întrucît nu există recomandări de profilaxie la „populația" cu risc crescut de infestare.

Majoritatea autorilor recomandă intervalul de timp de 7 zile între examenele coproparazitologice. Dacă acestea nu pot confirma diagnosticul se va studia sucul gastric, duodenal, bila, și eventual amprenta de mucoasă intestinală și/sau secțiunea histologică sub coloratia Giemsa. Prelevarea bioptică a mucoasei intestinale pentru examenul histologic, eventual electrono-optic, enzimologic se impune uneori pentru diagnosticul diferențial cu alte cauze ale tulburărilor digestive și/sau extradigestive întîlnite la bolnav. Cazurile cu „sindrom celiac" ridică uneori probleme dificile de diferențiere cu boala celiacă, cu atît mai mult cu cît asocierea giardiazei cu boala celiacă nu este o raritate. Sleisinger (1975) semnalează ca pe un element histologic de diagnostic diferențial absența invaziei corionice cu elemente plasmacelulare în cazurile cu atrofie vilozitară totală „de tip celiac" de cauză parazitară, mai ales la bolnavii cu imunodeficiențe ; (în boala celiacă infiltratul plasmocitar corionic este un element histologic constant).

Examenul parazitologic al fecalelor este pozitiv la prima recoltare în aproximativ 50% din cazuri — al sucului duodenal și bilei în aproximativ 60% din cazuri. Biopsia intestinală cu evidențierea trofozoidului nu se recomandă pentru simpla confirmare a infestării.

În cazurile cu infestări repetate și/sau asociate cu tulburări intestinale cronice care sugerează „atacul" parazitar asupra mucoasei intestinale poate fi suspectat deficitul de IgA secretor intestinal. Tehnica imunofluorescenței în mucoasa intestinală cu anticorpi specifici este o metodă pretențioasă de diagnostic al deficitului de IgA secretor. Dozarea imunoglobulinelor serice poate fi utilizată în diagnostic numai în disgammaglobulinemiile congenitale și în hipogammaglobulinemiile severe, cu scăderea IgA serice sub 20% din valorile medii normale, care se însoțesc de scăderea IgA secretorii intestinale.

14.4.7. Tratamentul

Medicamentele cunoscute ca eficiente pentru eradicarea giardiazei, (metronidazolul, tinidazolul, mepacrina) sînt amplu cercetate actualmente atît pentru creșterea incidenței giardiazei cît și pentru rezistența parazitului și/sau fenomenele secundare descrise în ultimele decenii, după utilizarea medicamentelor „antiparazitare".

Mepacrina este încă raportată ca eficientă, după 49 de ani de la introducerea în tratamentul giardiazei, dar *utilizarea ei este contraindicată*

Scanned with OKEN Scanner

în bolile hepatice și nervoase, și la copiii mici (Abraham M. Rudolph — 1982). Toxicitatea Mepacrinei determină o serie de fenomene secundare și impune dozarea atentă (se acumulează în organism, eliminîndu-se cu greutate). Supradozajul mepacrinei sau o hepatopatie anterioară favorizează degenerescența grasă a ficatului, care poate apărea fulminant, ca o complicație fatală. Administrarea discontinuă este preferată de majoritatea autorilor, asigurînd o bună toleranță, fără diminuarea eficacității.

Doza clasică zilnică (*2 mg/kg/zi și 100 mg/zi peste vîrsta de 8 ani*) se administrează în 3 prize. *Tratamentul se face în 5 zile de administrare, cu pauze de 2 zile între ele.* Colorarea în galben a tegumentelor, mai ales după expunerea la soare, prin depunerea colorantului acridinic este un fenomen secundar lipsit de semnificație patologică.

Metronidazolul, introdus în tratamentul giardiazei în 1961 (J. Schneider) a fost preferat mepacrinei, avînd o toxicitate incomparabil mai mică. Datorită rezistenței parazitului la tratament, înregistrată în ultima decadă, dozele utilizate inițial și durata tratamentului au fost crescute (*de la 10 mg/kg/zi în cură de 7 zile, la 20—25 mg/kg/zi, maximum 750 mg/zi, în cură de 10 zile și cu divizarea în trei prize*). În același timp acțiunea carcinogenă descrisă experimental la animale și acțiunea mutagenică la bacterii, a pus în discuție modificarea posologiei metronidazolului și chiar înlăturarea din arsenalul terapeutic. Aceste fenomene redutabile nu s-au descris însă la om, astfel încît *metronidazolul rămîne medicamentul de elecție în tratamentul giardiazei.* S-a propus totuși asocierea acestuia cu alte medicamente cu acțiune antiparazitară pentru a evita creșterea în continuare a dozelor. *Astfel asocierea metronidazol 20 mg/kg/zi — furazolidon 5 mg/kg/zi, care acționează sinergic și se potențează reciproc s-a dovedit eficace în cură de 5 zile. Furazolidonul 5 mg/kg/zi — asociat cu eritromicina 20 mg/kg/zi în cure de 5 zile și metronidazolul 20 mg/kg/zi asociat cu eritromicina — 20 mg/kg/zi în cură de 5 zile sînt considerate la fel de eficace (V. Nitzulescu — 1983).*

Furazolidonul, în doză de *6 mg/kg/zi* la sugari și copiii mici și 100 mg/zi la copiii mari *în 4 prize, în cură de 7 zile este recomandat în cazurile în care celelalte medicamente sînt contraindicate* (autorii americani îl consideră eficace și de elecție pentru sugari și copiii mici, la care se contraindică metronidazolul).

Tinidazolul (Fasigyn) se administrează în doză unică *50 mg/kg,* maximum 2 g, eventual cu repetarea dozei după 7 zile. *La copiii mici se recomandă evitarea tratamentului antiparazitar în doză unică,* cît timp problema endotoxinelor giardiene care ar putea fi eliberate masiv, dintr-un număr mare de paraziți, nu este elucidată. Se experimentează și utilizarea tratamentului cu Fasigyn în doză de *0,015 g/kg/zi* și divizată în 3 prize timp de 3 zile.

Tratamentul dietetic și restabilirea stării de nutriție în cazurile cu malabsorbție trebuie asociat tratamentului antiparazitar „specific".

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AMENT M. E., RUBIN C. E. — Relation of Giardiasis to abnormal Intestinal Structure and Function in Gastrointestinal Immunodeficiency Syndromes, Gastroenterology 1972, 62, 2.

Scanned with OKEN Scanner

2. Consfătuirea cu tema : Lambliaza, Tg. Mureș, 22 oct. 1976, Volum rezumate, Ed. Medicală, Buc., 1976.
3. GENDREL D., KOMBILA M., BOURDIL M., RICHARD-LENOBLE D. — Interêt de l'examen parasitologique du lichide duodenal, Arch. Fr. Pediatr., 1984, 41, 224.
4. GEORMĂNEANU M. — Tratat de pediatrie, vol. 2, Ed. Medicală, Buc., 1984, 534—537.
5. HOSKINS L. C. — Clinical Giardiasis and Intestinal Malabsorption, Gastroent., 1967, 53 : 265.
6. LENOIR, G. — Les thérapeutiques antiparasitaires chez l'enfant, le nouveau-né et le foetus, Arch. Fr. Ped., 1985, 42, suppl. II, 1965.
7. NITZULESCU V. — Terapia bolilor parazitare, Ed. Medicală, Buc., 1983, 17—26.
8. SAHA T. K., GHOSH T. K. — Invasion of Small Intestinal Mucosa by Giardia Lamblia in Man, Gastroent., 1977, 72, 402.
9. SILVERMAN A., ROY C. C. — Pediatric Clinical Gastroenterology, Mosby Co., 1983, 431.

14.5. Candidiaza intestinală

Maria Stănescu

14.5.1. Generalități

Candidiaza intestinală este o infecție micotică deosebit de importantă, atît prin tulburările digestive pe care le produce, precum și prin incidența din ce în ce mai crescută în ultimii ani a candidiazei sistemice, cu punct de plecare intestinal, a cărei gravitate este unanim recunoscută.

Candidiaza intestinală face parte din micozele profunde*.

Studiile clinice asupra micozelor profunde concluzionează că, dată fiind nespecificitatea simptomatologiei, acestea pot fi diagnosticate numai dacă ne gîndim la ele. Pentru aceasta este necesară cunoașterea agenților patogeni micotici, a proprietăților lor, a căilor de infectare și, mai ales a specificității de organ.

Micozele profunde trebuie luate în considerație în diagnosticul diferențial, al afecțiunilor bacteriene, virale, parazitare și chiar al afecțiunilor maligne (micozele maligne sînt rare, dar au mortalitate mare, în caz de diagnostic tardiv). De cele mai multe ori, micozele profunde sînt discutate în diagnosticul diferențial, abia cînd o afecțiune de „alură infecțioasă" nu mai răspunde la tratamentul cu antibiotice ; dacă etiologia infecției era micotică, diagnosticul este astfel pus tardiv, în stadiul cronic sau chiar diseminat al micozei.

Micozele mucoaselor digestive sînt provocate aproape exclusiv de blastomicele speciei Candida. Există 80 varietăți ale speciei Candida. Cele mai patogene varietăți ale speciei Candida sînt *Albicans* și *Tropicalis*, cu largă răspîndire în zonele temperate și respectiv tropicale.

---

* Clasificarea micozelor profunde după criteriul specificității de organ :
a) micozele sistemului nervos central : criptococoza, candidoza, coccidioidomicoza ;
b) micozele căilor respiratorii : blastomicoza, candidoza, aspergiloza ;
c) micozele aparatului digestiv : candidoza ;
d) micozele conductului auditiv extern, ce se pot extinde pînă la zona labirintică : aspergiloza ;
e) micozele organelor genitale și urinare : candidoza, criptococoza ;
f) micozele subcutanate : sporotricoza.

Scanned with OKEN Scanner

14.5.2. Sursa de infecție cu Candida albicans

Este considerată endogenă (*Candida albicans saprofită*), sursa exogenă fiind discutată mai frecvent în candidiaza sistemică (contaminare prin cateterism venos sau vezical). Candida albicans este în particular un saprofit al mucoaselor, mai ales digestive, dar și bronșică, vaginală. Mucoasa digestivă normală este capabilă să suporte populații saprofite mari de Candida, comparativ cu alte mucoase și cu pielea normală.

Candida albicans este un fung dimorf. În saprofitism există sub forma „Y" (filamentară, cu lungimea de 7—15 microni) sau sub forma „din drojdia de bere în fermentație" ; în patogenitate are forma „M" (micelară ; celule rotunde, cu diametrul de 2—4 microni).

Studiile experimentale, prin inoculări la animale, au evidențiat fenomenul conversiei de la forma filamentară (saprofită) la forma micelară (patogenă) ; fenomenul apare imediat după ce fungul infiltrează țesuturile gazdei. Virajul patogen al formelor saprofite de Candida albicans este încă în studiu. Deseori, formele „M" sînt asociate cu formele „Y". Există metode de triaj al formelor patogene de cele saprofite pe culturi specifice, dar tehnicile de lucru sînt pretențioase.

Pentru soluționarea problemei „Candida saprofit sau patogen" ? în laboratorul clinic, se recomandă ca regulă generală suspectarea ca patogenă a Candidei albicans, dacă este izolată din locuri ce nu sînt în mod normal sediul saprofitismului candidiazic : pielea, fluidele organismului (sînge, urină) și structurile viscerale. În ceea ce privește tubul digestiv, saprofitismul candidiazei intestinale este încă în discuție, dar majoritatea autorilor consideră că se limitează la spațiul bucofaringian.

Demonstrarea formelor „M" (patogene) în amprenta și biopsia de mucoasă intestinală, în frotiuri și culturi din secrețiile digestive și/sau materiile fecale este patognomonică pentru infecția intestinală cu Candida albicans și scoate din discuție saprofitismul. Candida albicans patogenă poate fi izolată și de la purtători sănătoși, din exsudatul faringian și din materiile fecale.

14.5.3. Factorii favorizanți în infecția cu Candida albicans

a) Factorii iatrogeni necesită o atenție deosebită, fiind considerați responsabili de creșterea morbidității prin infecții fungice, înregistrată în ultimele decenii*. Utilizarea largă, abuzivă și prelungită a antibioticelor antimicrobiene, care înlătură concurența microbiană pentru dezvoltarea fungilor, reprezintă factorul de risc dominant pentru proliferarea intes-

* Perfuzarea prelungită de lichid intravenos, pentru rehidratare sau alimentație parenterală la bolnavii cu suferință cronică digestivă, poate infecta micotic organismul, prin lichidele nepurificate corect. Păstrarea la rece, la 4°C, a soluțiilor nutritive este obligatorie ; la temperaturi mai ridicate, Candida albicans se dezvoltă rapid în aceste soluții, mai ales dacă reprezintă amestecuri de aminoacizi, dextroză, electroliți. Temperatura scăzută inhibă creșterea fungilor, dar nu îi ucide pe cei existenți. Infecția candidozică vehiculată pe această cale se manifestă prin apariția focarelor hematogene : osoase (osteomielită, artrită) meningeale, cerebrale etc., printre care se numără și infecția intestinală.

Scanned with OKEN Scanner

tinală și invazia sistemică a *candidei albicans* (septicemiile cu candida albicans, care au o incidență remarcabil crescută în ultimii ani, erau sporadice înaintea erei antibioticelor). Utilizarea imunodepresoarelor și citostaticelor deprimă imunitatea celulară, implicată în apărarea antimicotică.

b) *Stări patologice* care cresc receptivitatea la infecție și/sau favorizează cronicizarea infecției cronice, creșterea potențelor invazive ale fungului, cu apariția formelor sistemice grave de candidiază : stările debilitante, procesele maligne, deficitul imun congenital, disfuncțiile imunologice, malnutriția, unele endocrinopatii : hipotiroidismul primar, boala Addison, hipotiroidism (în hipoparatiroidismul primar juvenil și în boala Addison primară, infecția candidiazică cu evoluție cronică face parte din tabloul clinic al bolii).

14.5.4. Patogenia condidiazei intestinale

Incidența crescută a infecției candidiazice, la bolnavii cu tratament imunosupresiv, în stările de imunodeficiență primară, precum și „disfuncțiile" imunologice descrise în endocrinopatiile primare, asociate cu candidiază cutaneomucoasă și în cazurile de candidiază cutaneomucoasă idiopatică sînt argumente pentru rolul apărării imune în patogenia candidiazei.

Candidiaza intestinală cu leziuni extensive enterocolonice și/sau invazie sistemică apare de obicei în legătură cu deficitul imunității celulare. Infecția candidiazică cu sursă exogenă, produsă prin inocularea fungului pe calea cateterismului venos, implică un defect de apărare umorală. Acest fapt este dovedit de activitatea fungistatică *in vitro* a serului sanguin normal. Se pare că siderofilina, care chelează fierul liber, necesar dezvoltării florei aerobiotice, joacă un rol important în activitatea fungistatică a serului. Este discutat și un factor specific ce distruge candida în serul uman. Inoculări mici de Candida, dispar rapid din sîngele circulant, fenomen în care fagocitoza pare să joace un rol esențial. Fenomene asemănătoare se produc și în extractul conjunctival, care manifestă aceeași „putere fungistatică" ca și serul uman.

În infecția intestinală cu Candida albicans, atît în forma localizată la intestin, cît și în forma diseminată sistemic (complicație a infecției intestinale sau infecție cu sursă exogenă inoculată pe calea cateterismului venos), fungul poate fi observat la examenul histopatologic al mucoasei intestinale, prelevată bioptic (*fig. 67*), fiind conținut în leziuni. Aceasta este de altfel o caracteristică a micozelor profunde : orice organ afectat conține agentul patogen într-o formă morfologică tipică, caracteristică pentru patogenitatea micozei respective (pentru Candida albicans forma „M" — micelară). Miceliile se pot observa „infiltrate" în corionul mucoasei, care răspunde la agresiunea infecțioasă prin infiltrat inflamator, cu celularitate variabilă și/sau edem corionic, leziuni care, într-un stadiu

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 67 — Nodul micotic în mucoasa intestinală examinată sub obiectiv 10 x, coloraţie hematoxilin-eozină ; se observă numeroase elemente miceliene (M), infiltrat inflamator nespecific în corionul de vecinătate, edem, lamina propria îngroşată (dr. Maria Stănescu — Teză de doctorat, 1980)

avansat cu îngroşarea laminei propria tulbură transferul substanţelor nutritive spre circulaţia sanguină şi limfatică. Uneori apar modificări ale arhitecturii vilare, atrofii parcelare. S-au descris şi leziuni ale marginii în perie enterocitare (abraziuni şi dispariţia microvililor) cu scăderea activităţii dizaharidazice. Abraham M. Rudolph (1982) consideră că diareea din gastroenterita acută candidiazică la nou-născut este declanşată de deficitul dizaharidazic.

Alterările morfofuncţionale ale mucoasei intestinale pot întreţine un sindrom diareic cu evoluţie trenantă sau recidivantă care, în cazurile netratate, în particular la sugari şi copiii mici generează malnutriţia protein-calorică.

Studii recente (J. P. Girard, 1985 — Geneva, Blamoutier, 1985 — Paris) sugerează că hipersensibilizarea la *Candida albicans* este un factor esenţial în declanşarea şi/sau întreţinerea sindromului diareei din candidiaza intestinală*.

Hipersensibilizarea la Candida albicans se asociază frecvent cu hipersensibilizarea la alimente care atrage atenţia anturajului prin fenomenul declanşării tulburărilor după ingestia alimentului „rău tolerat". Legătura patogenică între infecţia candidiazică şi alergia alimentară nu este încă elucidată complet, dar frecvenţa crescută a acestei asocieri justifică includerea sistematică a alergenului candidiazic (candidină) în testările alergologice la bolnavii cu alergii alimentare, în scopul creşterii eficienţei terapeutice.

* Infecţia cu Candida albicans se impune din ce în ce mai mult în studiile alergologice. Ea a fost demonstrată ca factor etiopatogenic al astmului bronşic, (mai ales la adulţi de vîrstă înaintată, al rinitelor, urticariei, edem Quincke cronic).

Scanned with OKEN Scanner

14.5.5. Diagnosticul candidiazei intestinale

Nespecificitatea manifestărilor clinice face ca în numeroase imprejurări, diagnosticul de infecție gastrointestinală cu candida să fie stabilit tardiv, sau chiar necroptic.

Din experiența clinică se desprinde observația că tranzitul intestinal accelerat, cu scaune numeroase mici cantitativ, cu halou mare apos, apare ca manifestarea clinică cea mai frecventă a proliferării Candidei albicans patogenă în lumenul intestinal. Asocierea candidiazei bucale la tulburările digestive este deseori întîlnită, cu precădere la sugar.

Disfagia (refuzul biberonului la sugar), vărsăturile (uneori sanguinolente), durerea retrosternală pot fi semne ale candidiazei esofagiene (uneori cauză de stenoză esofagiană sechelară).

Anita și eritemul fesier candidiazic, cu aspect eritemato-scuamos asociată diareei și stomatitei albicans reprezintă forma cutaneo-mucoasă a candidiazei digestive. Această formă banală de candidiază cutaneo-mucoasă trebuie diferențiată de candidiaza cutaneo-mucoasă din endocrinopatii (mai ales hipoparatiroidismul primar) și din deficitele imune congenitale, care are evoluție cronică și face parte din tabloul clinic al acestor boli, precum și de candidiaza cutaneo-mucoasă cronică idiopatică*.

Incidența crescută a infecției candidiazice din ultimele decenii, nespecificitatea și variabilitatea individuală a manifestărilor clinice (aspect de gastroenterită, enterocolită, sindrom de malabsorbție etc.) impun această micoză în diagnosticul diferențial al oricărei tulburări intestinale, acută sau cronică.

În prezența factorilor de risc cu rol cunoscut în infecția candidiazică (stările debilitante, antibioterapia, corticoterapia etc.), aceasta trebuie suspectată o dată în plus.

Certificarea etiologică a tulburărilor intestinale datorite infecției cu Candida albicans se face prin culturi (coproculturi pe mediu specific și/sau examene histopatologice). Coproculturile cantitative pe mediul Sabouraud cu 50 colonii pe gram de fecale și prezența micotului în mucoasa intestinală (biopsie jejunală, biopsie rectosigmoidiană) sînt elemente suficiente pentru diagnosticul infecției micotice intestinale. Incertitudinea clinicianului asupra semnificațiilor coproculturilor pozitive de candida întîrzie administrarea terapiei specifice, favorizînd cronicizarea infecției intestinale, iar potențialul invaziv al Candidei albicans expune bolnavul la pericolul infecției sistemice. Minimalizarea unui buletin de analiză care menționează prezența Candidei într-un specimen visceral (ca mucoasa intestinală prelevată bioptic) sau în sînge (hemocultură), prin interpretarea eronată a candidei ca saprofit intestinal (Candida saprofită nu infiltrează mucoasa intestinală !) sau ca un „contaminant din piele" al sîngelui (pielea este un sediu extrem de rar al saprofitismului candidiazei !), poate avea consecințe tragice prin ignorarea invaziei sistemice a candidei intestinale.

---

* Deși candidiaza cutaneo-mucoasă cronică idiopatică este rar întîlnită merită atenția trei manifestări digestive : diareea acută la sugar poate fi forma de debut, leziunile cutanate apărînd ulterior. Treptat (uneori cîțiva ani) se completează tabloul bolii sistemice cu manfiestări pulmonare (pneumonie cu evoluție trenantă de cauză „necunoscută"), urinare (hematurie), iar suferința digestivă poate îmbrăca aspectul sindromului de malabsorbție generalizat.

Scanned with OKEN Scanner

Datorită particularităților imunologice ale infecției fungice, testele imunologice nu pot fi utilizate în diagnosticul candidiazei intestinale, decît pentru confirmarea diagnosticului pus prin evidențierea fungului în culturi sau prelevate bioptice. Astfel, prin antigenitatea redusă, fungii dau un titru scăzut de anticorpi în serul uman, deci neconcludent pentru diagnostic. Alergenitatea mare, atît pentru formele patogene, cît și pentru cele saprofite, scade în egală măsură valoarea diagnostică a testelor cutanate pozitive.

O serie de teste imunologice sînt însă utile pentru diagnosticul precoce al „atacului invaziv" din infecția cu candida albicans : migrarea limfocitelor la stimularea cu antigen candidiazic, testul transformării limfoblastice în prezența candidei, imunofluorescența, testele imunoenzimatice pentru depistarea anticorpilor serici. Cercetările imunologice actuale vizează ameliorarea identificării fungilor prin determinarea structurii lor antigenice.

14.5.6. Candidiaza intestinală la nou-născut și sugar

Dacă la copilul mare și adult sursa de infecție pentru candidiaza intestinală este endogenă, la nou-născut și mai ales la prematur, candidiaza digestivă apare prin contaminare din surse exogene.

De regulă, la nou-născut, candida nu face parte din flora normală a tubului digestiv. Atunci cînd la nou-născut se găsesc levuri în flora buco-faringiană (de obicei o singură varietate — candida albicans) acestea apar prin *contaminare* (fiind reprezentate de forma „M" micelară a Candidei albicans ; forma filamentară — saprofită este rarisimă).

Contaminarea nou-născutului cu candida albicans se face îndeosebi prin transmisia candidei de către personalul ce îngrijește nou-născutul în maternitate, purtători de Candida albicans sau care vehiculează fungul din leziunile cutanate candidiazice ale acestor copii sau din fecalele acestora. Se admite și transmisia de pe piele între doi nou-născuți din maternitate.

Contaminarea de origine materno-vaginală este mai rară.

Candidiaza intestinală la nou-născut este de obicei asociată cu candidiaza bucală *(muguet)*. Astfel *muguet*-ul este un semn evocator al etiologiei micotice a tulburărilor digestive (al candidiazei intestinale) ca : vărsături, inapetență, diaree, malabsorbție.

Diareea și malabsorbția apar mai tîrziu după primele 2 luni de viață. La nou-născut se observă de obicei tulburări minore : inapetență, rare vărsături. Gastroenterita candidiazică la nou-născut apare în cazurile de deficit al imunității celulare.

Eritemul fesier la nou-născut se consideră un alt semn evocator al infecției candidiazice intestinale (forma cutaneo-mucoasă). Numeroase observații clinice au constatat evasidispariția eritemelor fesiere din serviciul de nou-născuți al maternității, după eradicarea Candidei albicans.

Într-un studiu amplu, efectuat pe 5 ani într-un serviciu de prematuri din Franța (Borderon și colab. — 1979), prin urmărirea sistematică a prematurilor cu eritem fesier s-a constatat că în toate cazurile în care

Scanned with OKEN Scanner

au apărut leziuni cutanate de tip Leiner-Moussous, acestea erau precedate de eritem fesier candidiazic, a cărui etiologie a fost probată prin culturi cantitative din fecale și prin eficacitatea terapiei fungistatice.

Comparativ cu copiii mai mari, la sugari candidiaza intestinală apare mai frecvent în forma cutaneo-mucoasă a infecției (stomatită, gastroenterită, eritem fesier).

Sterilizarea tubului digestiv (probată prin culturi pe medii specifice pentru Candida albicans-negative) și vindecarea leziunilor cutanate prin tratament nu este suficientă. Sugarul rămîne mai multe zile sau săptămîni purtător de Candida albicans patogenă pe piele, putîndu-și recontamina tubul digestiv sau putînd contamina alți sugari (în cazul colectivităților).

14.5.7. Tratamentul candidiazei intestinale

Pentru tratamentul specific al infecției digestive cu Candida albicans (care se asociază tratamentului dietetic al tulburărilor digestive) există antibiotice fungistatice eficace ca : Stamicin pentru formele necomplicate, amphotericina B pentru formele invazive.

Stamicin se administrează *per os : la nou-născut — 50 000 u./zi, divizată în 4 prize ; la sugari — 500 000—1 000 000 u./zi ; la copii 2 000 000 u./zi în 3—4 prize, pînă la vindecare, sau maximum 2 săptămîni.* În formele cu evoluție cronică se administrează în cure repetate timp de săptămîni sau luni. Tratamentul se întrerupe definitiv numai după cîteva zile de la vindecare (după unii autori se prelungește chiar cîteva săptămîni după vindecarea clinică — Rieth — 1982).

În cazurile cu stomatită albicans asociată candidiazei intestinale, administrarea fungistaticelor *per os* se asociază cu badijonajul bucal sau instilațiile bucale, utilizînd preparate în suspensie : Nystatin, Pimafucin.

În formele invazive, diseminate, este indicată *Amphotericina B,* administrată prin perfuzare intravenoasă și diluată în soluții speciale, în care se menține activă. În cazurile severe Amphotericina B se asociază cu *5-fluorocitozina (150—250 mg/kg/4 prize).*

Administrarea Amphotericinei B *per os* (capsule, suspensie) în formele necomplicate este rezervată cazurilor de rezistență a fungului la Stamicină (Nystatin). Poate fi administrată la sugari și copiii mici în doze de *50 mg/kg/zi, iar la copiii mari — 1—2 g/zi, divizată în 4 prize. Indicațiile administrării de Amphotericină B se stabilesc riguros, avînd în vedere fenomenele toxice grave, dintre care, cel mai redutabil este nefrotoxicitatea. În timpul tratamentului apar valori crescute ale creatininei sanguine și aminoacidurie, care se normalizează după întreruperea tratamentului. Tratamentul se începe cu doze mici, care se cresc lent.*

Din 1967, în arsenalul terapeutic al candidiazei a intrat *Clotrimazolul,* agent antifungic sintetic, cu absorbție rapidă după administrarea orală (*20—50 mg/kg/zi*). Utilizat în tratamentul de lungă durată intermitent, s-au obținut rezultate bune în candidiaza cutaneo-mucoasă cronică, prin eradicarea lentă dar eficientă a infecției.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea fungistaticelor pentru profilaxia infecției candidiazice la bolnavii cu factori de risc, este ineficientă. Efectul lor este exclusiv curativ.

Se propune „tratamentul deficitului imunitar" prin utilizarea factorului de transfer : leucocite de la subiecți ce manifestă hipersensibilitate întîrziată importantă la antigenul candidiazic (Abraham R. Rudolph — 1982).

Particularitățile infectării cu *Candida albicans* la nou-născuți și sugari au corespondențe profilactice, care impun următoarele măsuri : în colectivități :

a) depistarea purtătorilor prin prelevări bucale, rectale (coprocultură recoltată cu sonda) și tratamentul sistematic de sterilizare.

b) igiena riguroasă, mai ales a mîinilor personalului (utilizarea soluțiilor antiseptice) ;

c) material de îngrijire individual (biberoane, scutece).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BLAMOUTIER J., MEGNET-GABEAUD M. L. — L'urticaire à Candida albicans. Sem. Hôp. Paris, 1985, 61, 35—36, 2 557.
2. BORDERON J. C., LAUYIER J., GOLD F., BOULARD P. — L'Eradication des Candida dans un service de prematures. Arch. Fr. Ped., 1979, 36, 8, 769.
3. DUPONT B. — Règles pratiques d'utilisation des antifoungiques. Med. et Hyg., 1981, 39, 1 417, 1 029.
4. DUPONT B. — Mycoses opportunistes en pédiatrie. Arch. Fr. Ped., 1985, 42, suppl. II, 943.
5. Editorial : Candidiasis : Colonization V. S. Infection. JAMA, 1971, 215, 2, 285.
6. GIRARD J. P. — Les levures opportunistes : repenser de rôle de Candida albicans. Mèd. et Hyg., 1985, 43, 2 711.
7. KOZINN PH. J., TASCHDJIAN C. L. — Candida albicans : Saprophyte or Pathogen ? JAMA, 1966, 198, 2, 170.
8. MOSHE M., BOXALL L., GELFAND E. W. — Clotrimazol. Intermitent therapy in Chronic Mucocutaneous Candidiasis. Am. J. Dis. Child. 1977, 131, 3, 305.
9. SILVERMAN A., ROY C. C. — Pediatric Clinical Gastroenterology. Mosby Co., 1983, 431.

14.6. Maladia Whipple

Maria Stănescu

Boală sistemică rară, cu patogenie neclară, maladia Whipple se înscrie printre cauzele sindromului de malabsorbție grav, prin modificări structurale ale mucoasei intestinale.

Boala poate afecta orice organ, prin leziuni infiltrative cu aspect particular și patognomonic, iar caracterul invariabil al afectării intestinale, face ca biopsia intestinală să fie considerată esențială și obligatorie pentru diagnostic.

Scanned with OKEN Scanner

14.6.1. Istoric

Primul caz a fost descris în 1907 de către George Hoyt Whipple, care observă modificări importante în mucoasa intestinală, denumind boala „lipodistrofie intestinală" și sugerînd ca patogenie o dezordine a metabolismului lipidic.

După 40 ani, Hendrix a descris afectarea endocardului. Au urmat o serie de lucrări descriind leziunile extraintestinale, stabilindu-se astfel natura sistemică a bolii.

Boala a fost considerată fatală și netratabilă pînă în 1952, cînd Paulley comunică o remisiune după administrare îndelungată de cloramfenicol, după care sensibilitatea bolii la antibiotice se testează în continuare prin studii independente comunicîndu-se certitudinea asupra succesului terapiei cu antibiotice.

Deși în 1960 se depistează prezența în mucoasa intestinală a unor bacili Gram-negativi, ce sugerau etiologia infecțioasă în contextul eficacității antibioterapiei, iar lucrări numeroase au comunicat depistarea bacililor și în țesuturile extraintestinale atinse de boală, identificarea acestora ca tip de microorganism nu s-a putut face nici pînă în prezent, astfel încît boala rămîne cu etiopatogenie neclară.

14.6.2. Anatomie patologică

Leziunile din maladia Whipple reprezintă particularitatea bolii. Potențial prezente în oricare din țesuturile organismului, leziunile apar invariabil în mucoasa intestinală, deși, uneori, simptomatologia digestivă poate fi precedată de alte simptome. Sînt leziuni de tip infiltrativ, caracterizate prin invadarea țesuturilor atinse cu celule macrofage, cu aspect particular, patognomonic : celule mari, cu citoplasma plină de granule mari de glicoproteine, care se colorează cu PAS. La microscopul electronic se poate observa prezența unor bacili Gram-negativi, cu lungimea de 2,5 microni și grosimea de 1,5 microni, populînd zonele infiltrate alături de macrofage, precum și aspectul de fagocitoză cu prezența acestor bacili în celulele macrofage, de cele mai multe ori degenerați. Astfel, glicoproteinele din macrofage sînt considerate resturi de perete celular degenerat al bacililor fagocitați.

Aspectul acestor bacili, de celulă cu perete caracteristic bacterian, cu nucleotid central, palid, și fenomen de fisiune binară multiplicator prezent, observat prin microscopie electronică evidențiază natura bacteriană a acestor bacili.

Examenul bioptic al țesuturilor atinse este esențial pentru diagnostic prin evidențierea acestui infiltrat macrofagic particular și caracteristic pentru maladia Whipple (*fig. 68*).

La cazurile comunicate pînă în prezent aspectul a fost descris cu unul sau mai multe din următoarele sedii : intestin, inimă*, plămîn, ficat,

* Infiltrația endocardică apare ca endocardită vegetativă : s-au descris cazuri de endocardită bacteriană streptococică subacută secundară. S-au mai observat : hiperplazia paratiroidelor, atrofia adrenocorticalei, hiperkeratoza foliculară a pielei.

Fig. 68 — Aspectul histologic al mucoasei intestinale în maladia Whipple. Biopsie intestinală, colorație PAS (X 290). Stînga jos : aspect mărit al macrofagelor spumoase (Ch. Anderson, 1975)

rinichi, splină, glande endocrine, vase, noduli limfatici, sistem nervos central.

Intestinul subțire afectat în toate cazurile comunicate, are peretele îngroșat și edematos, mucoasa are arhitectura modificată, prin distorsiunea și lățimea pînă la aplatizare a vilozităților, este masiv infiltrată cu macrofage caracteristice bolii (*fig. 68*), care ocupă aproape tot spațiul celular din lamina propria, însoțindu-se de scăderea marcată a elementelor celulare normale de la acest nivel. În spațiile extracelulare ale laminei propria se găsesc picături mari de grăsime, cu aspect de depozit lipidic, care au sugerat patogenia dismetabolică a bolii, cu atît mai mult cu cît ele pot fi observate și în vasele limfatice mucoase și submucoase (care apar dilatate, pline cu grăsimi), precum și în nodulii mezenterici măriți.

Bacilii ușor evidențiabili în *lamina propria* prin microscopie electronică se evidențiază cu dificultate (prin tehnici speciale) la microscopia optică. Ei apar aglomerați în vecinătatea epiteliului absorbtiv și în jurul canalelor vasculare din jumătatea superioară a mucoasei intestinale. Ei pot fi văzuți ocazional și în celulele absorbtive, de obicei în lizozomii mari din citoplasma apicală.

Celulele absorbtive nu au anomalii severe. Modificările lor sînt nespecifice și parcelare (oarecare „sărăcie" în microvili, scădere ușoară a înălțimii celulare, acumulare de mici cantități de lipide în citoplasmă).

Scanned with OKEN Scanner

După antibioterapie, mucoasa capătă aspect normal și bacilii dispar în cîteva zile, iar după 4—8 săptămîni, în citoplasma macrofagelor se observă doar organisme degenerate. Infiltratul macrofagic se reduce mai lent : treptat, în cîteva luni de zile lamina propria se populează cu celule normale, pe măsură ce scade numărul macrofagelor.

După ce arhitectura vilară și celulele epiteliale au căpătat aspect normal, iar bacilii au dispărut, mulți pacienți rămîn totuși cu un mic infiltrat macrofagic (uneori chiar bine reprezentat) și un depozit lipidic prezent în lamina propria ani de zile după remisiunea clinică obținută prin antibioterapie.

Dacă mucoasa intestinului subțire este invariabil atinsă mucoasa colonică rămîne alături de țesuturile extraintestinale, doar susceptibilă de a fi atinsă de boală. În plus, macrofagele PAS pozitive (conținînd glicoproteine), dar fără bacilii descriși în maladia Whipple s-au observat ocazional în mucoasa rectală și colonică la indivizi sănătoși și, deseori, la bolnavi cu histiocitoză colonică sau melanosis coli. Astfel, biopsia de mucoasă rectală nu poate înlocui biopsia de mucoasă intestinală pentru diagnosticul de certitudine.

14.6.3. **Etiopatogenie**

Observația că bacilii descoperiți în leziunile infiltrative, dispar, iar numărul macrofagelor scade semnificativ după antibioterapie și odată cu remisiunea clinică a bolii, precum și asocierea în unele cazuri a infiltratului polimorfonuclear, pe lîngă cel macrofagic a suscitat numeroase studii asupra etiologiei infecțioase a bolii.

Tehnici sofisticate de culturi din țesuturi populate de numeroși bacili nu au reușit să izoleze organisme specifice, astfel încît aceștia rămîn de natură necunoscută. Boala rămîne considerată ca o infecție „neobișnuită". Se pare că există o susceptibilitate a gazdei cu rol important în patogeneză.

Ameliorarea dramatică pînă la vindecare sub antibioterapie, desfășurîndu-se concomitent cu dispariția bacililor din țesuturile afectate indică faptul că acești bacili joacă un rol semnificativ în etiologia bolii, dar, pînă în prezent nu s-a stabilit rolul exact al acestora în etiopatogenia bolii. De asemenea, natura macrofagelor infiltrante rămîne neclară.

14.6.4. **Fiziopatologie**

La nivelul intestinului subțire infiltratul masiv din lamina propria reprezintă, sub aspect fiziopatologic cel puțin un element ce interferă cu transportul substanțelor nutritive spre canelele vasculare ; în plus, infiltratul ganglionar mezenteric compromite drenajul limfatic al intestinului subțire (*fig. 69*).

Scanned with OKEN Scanner

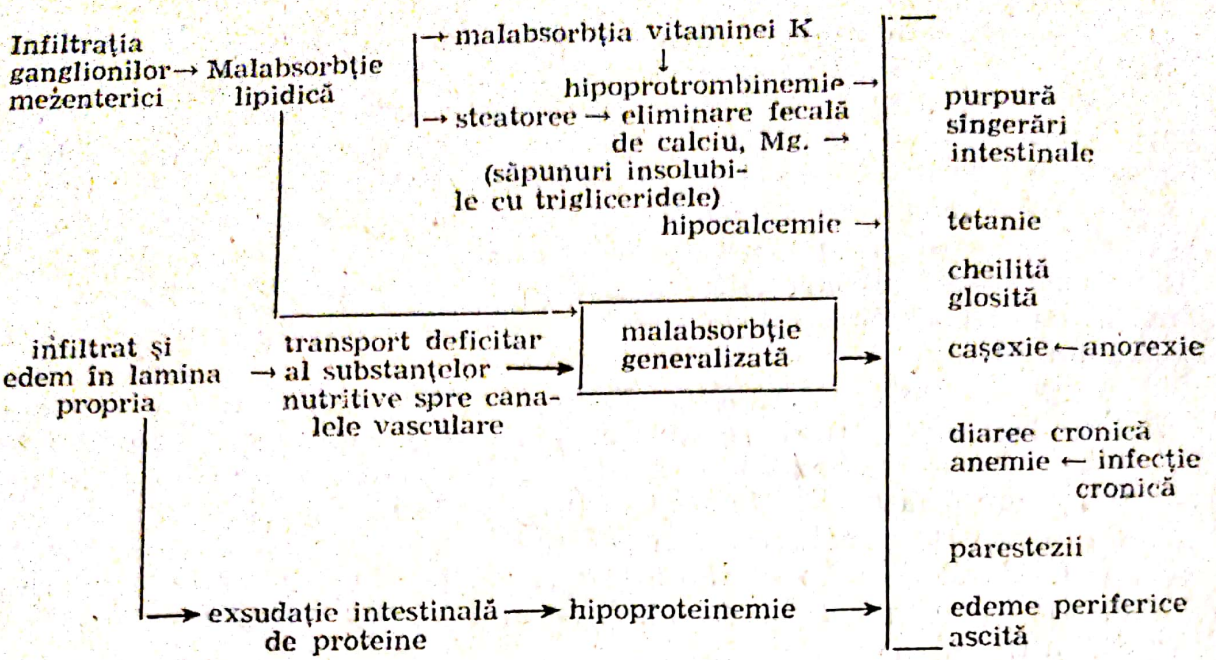


Fig. 69 — Maladia Whipple — schemă fiziopatologică

14.6.5. Tabloul clinic

Debutul bolii se face la orice vîrstă, dar mai frecvent în decada a 4-a și a 5-a. Ch. Anderson (1975) citează 4 cazuri raportate la copil între 3 luni și 12 ani.

Maladia Whipple este o boală sistemică cu simptomatologie variabilă, în funcție de organele afectate, uneori evoluînd un timp ca sindrom febril, fără alte simptome.

Situația cea mai frecvent întîlnită este de boală digestivă, cu alură gravă, prin anorexie și diaree cronică ce duc la caşexie. Simptomatologia îmbracă rapid tabloul malabsorbției generalizate, datorită leziunilor severe de la nivelul intestinului subțire. Sindromul diareic, cu scaune frecvente (5—10 pe zi), apoase sau semiconsistente, deseori steatoreice și fetide, se însoțește de dureri abdominale, scădere ponderală, astenie, edeme hipoproteinemice, prin pierdere intestinală de proteine (enteropatie exsudativă), sindrom hemoragic (purpură, sîngerări intestinale), prin hipovitaminoză K, tetanie, prin hipocalcemie și hipomagneziemie, hipotensiune prin pierdere hidroelectrolitică și/sau adrenocorticoinsuficiență, astenie, neuropatie periferică (parestezii).

Bolnavul, prezentînd simptomatologia de mai sus este emaciat cu tegumente hiperpigmentate, ganglioni limfatici periferici moderat măriți, duri, mobili și nedureroși, are leziuni de cheiloză și glosită, abdomenul de obicei destins și sensibil periombilical, uneori cu mase ganglionare palpabile, alteori cu lichid de ascită și hepatosplenomegalie. Tensiunea arterială poate fi scăzută. Afectarea sistemului nervos central se poate manifesta prin amnezie, oftalmoplegie, nistagmus.

Scanned with OKEN Scanner

Afectarea extraintestinală cea mai frecvent întîlnită este artropatia, care apare de regulă în context febril și poate preceda simptomatologia digestivă. 1/3 din pacienți manifestă febră și/sau artropatie 5 ani înainte de diagnostic (Sleisenger — 1975).

De obicei, artropatia se manifestă prin fenomene de artrită migratorie, atingînd articulațiile mici în episoade scurte și dureroase. Deformațiile articulare permanente sînt excepționale.

Sindromul febril, care poate preceda manifestările digestive chiar ani de zile, are aspect intermitent, cu ascensiuni de obicei mici ale curbei febrile.

În concluzie, boala poate îmbrăca unul sau mai multe din aspectele : malabsorbție intestinală, febră, hiperpigmentarea tegumentelor, anemie, limfadenopatie, artralgii, artrită, pleurită, endocardită valvulară, simptome din partea sistemului nervos central.

14.6.6. Diagnostic

Asocierea : malabsorbție, artrită, adenopatie, febră, sugerează diagnosticul, dar numai examenul histopatologic al mucoasei intestinale permite diagnosticul de certitudine, prin aspectul specific de infiltrație masivă a laminei propria cu macrofage caracteristice bolii, încărcate cu material PAS pozitiv și dilatația chiliferelor încărcate cu grăsimi.

Biopsia intestinală permite diagnosticul diferențial cu alte cauze ale sindromului de malabsorbție, precum și cu alte boli, în cazurile în care simptomatologia intraintestinală precedă pe cea intestinală, întrucît infiltrația macrofagică a laminei propria, specifică bolii, începe să se dezvolte înaintea debutului clinic al malabsorbției (în stadiile precoce ale bolii fără simptome digestive, maladia Whipple poate mima bolile de colagen, tuberculoza, boala Hodgkin, limfomul). Maladia Whipple trebuie suspectată la orice pacient cu febră „obscură", poliartrită, dureri abdominale, scădere ponderală ; investigațiile încep cu biopsia intestinală.

Sindromul biologic determinat de malabsorbția generalizată (steatoree, nivele serice scăzute de fier, folat, caroten, colesterol, albumină, potasiu, calciu, magneziu) se însoțește de test alterat de absorbția d-xylozei. Bolnavul poate prezenta nivele scăzute de 17-hidroxi- și 17-cetosteroizi, precum și leucocitoză mai ales la cei febrili.

14.6.7. Tratament, prognostic

Antibioterapia produce ameliorarea dramatică a bolii, pînă la remisiunea clinică, completă ce se poate obține în 2—4 săptămîni.

În anii de început ai tratamentului cu antibiotice al bolii (1952—1960) se recomanda ca eficientă asocierea penicilinei cu streptomicina, în primele 2 săptămîni, urmată de tratamentul îndelungat cu tetraciclină. Experiența clinică prezintă ulterior penicilina ca eficientă în administrarea intramusculară și chiar *per os* la 12 ore, în doze moderate (1 200 000 u/zi și respectiv 1 600 000 u/zi) timp de 5—10 zile. Ampicilina, sulfametoxazolul, trimetoprimul, salicilosulfapiridina s-au dovedit la fel de eficace în obținerea remisiunii clinice.

Scanned with OKEN Scanner

În ultima decadă se comunică rezistența bolii la tetraciclină. Pînă în prezent nu s-au stabilit o formulă optimală de tratament antibiotic.

Înainte de „era antibioticelor" se comunicau ameliorări tranzitorii sub tratament cu ACTH și corticoizi. În prezent acestea se utilizează numai în cazurile care manifestă afectarea glandei suprarenale cu insuficiență adrenocorticală. Corecția deficitelor specifice: vitamine, fier, calciu etc. contribuie la recuperarea nutrițională și ameliorarea tulburărilor din maladia Whipple, dar rămîne ca metodă de tratament eficientă numai în asociere cu antibioterapia.

În concluzie prognosticul acestei „infecții neobișnuite" considerată timp de 50 de ani de la descoperire ca netratabilă și fatală a devenit excelent după introducerea antibioticelor în tratament, deși utilizarea acestora este empirică, atîta vreme cît etiopatogenia bolii este neclară.

După remisiunea clinică ce se poate obține prin cură scurtă de 5—15 zile de antibiotice sau, alteori, prin antibioterapie prelungită și administrată în ritm discontinuu, recidivele sînt imprevizibile.

Remisiunea poate fi permanentă, deși, prin studii longitudinale s-a observat persistența unui număr mic de macrofage specifice în mucoasa intestinală, chiar și după 4 ani de tratament cu penicilină administrat în ritm discontinuu.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. GUILLAUME P. — La maladie de Whipple. Mèd. Hyg., 1982, 40, 1 484, 3 102.
2. HENDRIX P. P., BLACK-SCHAFFER B., WITHERS R. W., HANDLER P. — Whipple's Intestinal Lipodystrophy. Arch. Intern. Med., 1950, 85, 91.
3. MAXWELL J. D., FERGUSON A., McKAY A. M., IMRIE R. C., WATSON W. C. — Lymphocytes in Whipple's disease. Lancet, 1968, 1, 887.
4. PAULLEY J. W. — A case of Whipple's disease. Gastroenterology, 1952, 22, 128.
5. TRIER J. S., PHELPS P. S., EIDELMAN S., RUBIN C. E. — Whipple's disease: Light and Electron Microscope Correlation of Jejunal Mucosal Histology with Antibiotic Treatment and Clinical Status. Gastroenterology, 1965, 48, 684.
6. TRIER J. S. — Whipple's disease in: Gastrointestinal Disease. Sleinsenger, Fordtran 1983, Saunders Co., 1 030.

14.7. Sprue tropical

Maria Stănescu

14.7.1. Istoric

O carte de medicină din Charata Samhita, scrisă între anii 1300—600 î.e.n. descrie o boală dată de o „stingere a flăcării digestive", ducînd la tulburarea asimilării alimentelor ingerate (o similitudine impresionantă cu concepțiile actuale asupra patogeniei în *sprue* tropical).

Sprue tropical este descris în detaliu de către autorii englezi și olandezi în secolele XVIII—XIX. Prima descriere în literatura engleză aparține lui Hillary. Deficiențele nutriționale care domină tabloul clinic, centrează atenția tuturor observatorilor. Anemia severă, observată în toate cazurile a făcut ca *sprue* tropical să fie considerat multă vreme boală hematologică.

Scanned with OKEN Scanner

O dată cu evoluția metodelor de investigație a absorbției intestinale, mai ales după introducerea biopsiei intestinale în explorarea funcțională (ultimii 25 ani), *sprue* tropical se conturează ca fiind de origine gastro-intestinală.

14.7.2. Încadrare nosologică

Deși a fost amplu studiat, *sprue* tropical rămîne un sindrom de cauză necunoscută, cu tabloul clinic dominat de un deficit nutrițional sever, apărînd prin malabsorbție și aspect epidemiologic particular : are zone endemice constante de-a lungul secolelor ! (Carribeau, India, Sud-Estul Asiei) și poate apare în epidemii, cu mod de răspîndire particular care pune în dificultate raționamentele etiopatogenice. Nu există o explicație a acestei limitări a zonelor endemice. Boala apare ocazional și în alte zone tropicale. În plus, poate afecta rezidenții și vizitatorii acestor zone, chiar dacă au locuit doar cîteva zile în acestea.

În zonele endemice, *sprue* tropical este prevalent la populația indigenă. Explorarea asimptomaticilor din zonele endemice a evidențiat teste de absorbție intestinală modificate (malabsorbția xylozei) și/sau modificări minore ale mucoasei intestinale (enteropatia tropicală). Deși s-au descris forme subclinice de *sprue* tropical, prevalența acestuia rămîne necunoscută, datorită acestei „enteropatii tropicale".

Epidemiile apar tot în zonele endemice, iar modificările clinice nu se deosebesc de cele ale indivizilor cu *sprue* tropical simptomatic, din cadrul endemiei. În epidemie apare doar o înmulțire rapidă a cazurilor simptomatice din zonă, afectînd adulții ; cazurile de copii apar după un timp (copiii devin simptomatici mai tîrziu).

În timpul epidemiei boala apare la contacți după cîteva zile de la intrarea în zonă, în vreme ce „contaminarea" din focarul endemic se poate manifesta clinic după ani de zile (cazuri și după 20 ani).

Epidemiile nu au caracter sezonal ; în teritoriile atinse de epidemie continuă să apară cazuri noi, luni de zile. Boala afectează toate grupele de vîrstă și în mod egal sexele.

Malabsorbția din *sprue* tropical rămîne de cauză necunoscută cu toate investigațiile morfofuncționale ale mucoasei intestinale din ultimele decenii. Modificările morfologice ale mucoasei intestinale sînt nespecifice și fără legătură cu severitatea malabsorbției ; astfel, diagnosticul de *sprue* tropical este un diagnostic de excludere. Orice locuitor al zonelor endemice precum și indivizii care au vizitat aceste zone, poate fi considerat că are *sprue* tropical, dacă are semne de malabsorbție a cel puțin două substanțe diferite (ca glucoza și vitamina B_{12}) și dacă nu există o cauză specifică a malabsorbției. Acest raționament este propus de gastroenterologi pentru a delimita sindromul, pînă ce noi descoperiri etiopatogenice vor permite o definiție pentru *sprue* tropical.

Manifestîndu-se cu precădere la adult, *sprue* tropical a fost multă vreme considerat ca „neobișnuit" la copil ; de aceea literatura pediatrică este săracă în date referitoare la acest sindrom. El este descris de obicei din rezultatele cercetărilor efectuate la adulți, deși afectează cert toate grupele de vîrstă (vîrsta cea mai mică de debut raportată în literatură este de 7 luni).

Scanned with OKEN Scanner

14.7.3. Anatomie patologică

Biopsia intestinală a permis studiile sistematice ale mucoasei intestinale în *sprue* tropical, cercetările morfofuncționale intestinale la asimptomatici în zonele endemice. Modificările mucoasei intestinale în *sprue* tropical sînt nespecifice : „atrofie" vilozitară subtotală, cu lărgirea și scurtarea vilozităților, grosimea totală a mucoasei fiind conservată prin alungirea criptelor. Lamina propria este abundent infiltrată cu mononucleare. Epiteliul de suprafață este evident modificat : enterocitele pierd forma columnară, devin cuboidale și dau epiteliului aspect pseudostratificat prin așezarea dezordonată a nucleilor. Aspectul este superpozabil celui din boala celiacă cu leziuni medii, dar nu este influențat de tratamentul dietetic prin excluderea glutenului, element esențial de diagnostic diferențial. Studiul mucoasei intestinale la asimptomaticii din zonele endemice a evidențiat modificări similare cu cele descrise la bolnavi ceea ce a pus în dificultate interpretarea lor.

Mucoasa gastrică la bolnavii cu *sprue* tropical are leziuni atrofice și inflamatorii în majoritatea cazurilor, ceea ce explică hipoclorhidria și scăderea producției de factori intrinseci care contribuie la malabsorbția vitaminei B_{12}, tulburare majoră în *sprue* tropical.

14.7.4. Etiopatogenie

Similitudinea aspectului morfologic al mucoasei intestinale cu cel descris în boala celiacă a pus în discuție factorul alimentar. Dieta de excludere a glutenului la bolnavii cu *sprue* celiac este ineficientă și nu s-au descoperit nici alți agenți „patogeni" alimentari pentru a susține ipoteza „toxinelor" alimentare.

Epidemiile de *sprue* tropical, precum și transmisia bolii la vizitatorii pe termen scurt (de zile) ai zonelor endemice au adus în discuție un agent infecțios transmisibil. Această ipoteză a fost întărită și de efectul clinic favorabil al tratamentului cu antibiotice. Numeroase cercetări nu au reușit să identifice un agent bacterian, viral sau parazitar.

Studiile bacteriologice ale lichidului intestinal la bolnavii cu *sprue* tropical au evidențiat colonizarea intestinului subțire cu floră colonică. În plus, malabsorbția vitaminei B_{12} tulburare majoră în contaminarea cu anaerobi a intestinului subțire (vezi pag. 106) este prezentă în marea majoritate a cazurilor de *sprue* tropical. Aceste observații au adus în discuție problema poluării bacteriene a intestinului subțire ca factor determinant al malabsorbției din *sprue* tropical, dar în afara faptului că fenomenul colonizării intestinului subțire cu floră fecală nu apare la toți bolnavii cu *sprue* tropical, aceasta nu ajunge la nivele suficient de mari ale concentrației bacteriene și la modificări suficient de grave ale constelației bacteriene pentru a fi responsabil de malabsorbția din *sprue* tropical. În *sprue* tropical apare o proliferare minoră a florei intestinale, considerată ca fenomen secundar, favorizat de anaclorhidrie și tulburări de peristaltică intestinală, fenomen ce poate favoriza perpetuarea „atacului" asupra mucoasei intestinale, cronicizînd malabsorbția. Klibstein — 1978 —

Scanned with OKEN Scanner

sugerează că multiplicarea unor enterobacteriacee (klebsiella, unele specii de enterobacter) în intestinul subțire, cu producerea unor toxine specifice, poate afecta absorbția vitaminei B_{12}, a hidraților de carbon și grăsimilor, fenomen ce ne-ar permite a încadra *sprue* tropical în bolile de „maladaptare" alături de sindromul de poluare bacteriană a intestinului subțire.

Deficitul nutrițional care domină tabloul clinic al bolii este obiectul a numeroase cercetări sub aspectul legăturii de la cauză la efect, cu malabsorbția. El nu poate fi considerat factor determinant al anomaliilor morfofuncționale intestinale, cît timp boala poate afecta indivizi cu stare nutrițională normală inițial. În plus, corecția stării de nutriție, deși ameliorează starea generală nu modifică tulburările de absorbție intestinală la bolnavii cu *sprue* tropical. Experimental, modificările mucoasei intestinale obținute prin denutriție nu sînt similare celor din *sprue* tropical. Malnutriția din *sprue* tropical rămîne astfel considerată un efect al malabsorbției, dar prevalența deosebită a malnutriției la populația indigenă din zonele endemice pentru *sprue* tropical lasă în discuție deficitul nutrițional ca factor favorizant al susceptibilității la „factorul patogen".

Sprue tropical rămîne un sindrom de cauză necunoscută, multifactorial, obiectiv de studiu important pentru mortalitatea crescută din epidemii și denutriția particular severă ce se instalează în evoluția naturală a bolii.

14.7.5. Aspecte clinice

Diareea cronică, însoțită de anorexie și scădere ponderală, cu apariția progresivă a numeroaselor manifestări ale deficiențelor nutriționale, reprezintă tabloul clinic obișnuit pentru *sprue* tropical simptomatic.

Debutul bolii diareice este uneori brusc, cu febră, anorexie, senzație de „slăbiciune", urmată după 1—2 zile de diaree, mai mult sau mai puțin severă, uneori cu eliminare de sînge și mucus în fecale și însoțită de grețuri, vărsături și distensie abdominală. Urmează o perioadă în care diareea evoluează trenant, cu mici remisiuni, însoțită de anorexie, distensie abdominală și scădere ponderală. Treptat semnele malnutriției trec pe primul plan dominînd tabloul clinic. Intervalul de timp în care se instalează starea de denutriție severă, depinde de starea nutrițională a bolnavului înainte de a contracta boala.

Manifestările clinice ale deficiențelor nutriționale cuprind paloare, edeme ale picioarelor, hiperpigmentare cutanată, zonală (mai frecvent în zona metacarpofalangiană și interfalangiană); cheiloză, glosită, stomatită, depigmentarea și subțierea părului, exfolierea tegumentelor, hemelaropie, crampe musculare, scădere ponderală accentuată, întîrziere în creștere la copii.

Uneori apar semne izolate ale deficiențelor nutriționale, ca paloarea și anorexia, însoțind scăderea ponderală, în afara sindromului diareic. Paloarea impresionează la examenul clinic al bolnavului și apare în legătură cu anemia, care este cea mai frecventă manifestare a bolii și evoluează cu nivele serice scăzute de folat, vitamina B_{12} și fier.

Edemele hipoproteinemice reprezintă un semn al evoluției îndelungate a bolii, cu pierdere de proteine la nivelul tractului gastrointestinal și scăderea sintezei de albumină, asociate malabsorbției proteice.

Scanned with OKEN Scanner

Diareea se poate complica cu deshidratarea acută, acidoză, hipernatremie și hemoconcentrație. De cele mai multe ori, sindromul diareic din *sprue* tropical se însoțește de o stare de deshidratare medie sau ușoară, cu hipotonie și hipopotasemie.

Hipocalcemia și hipomagneziemia, consecință ale malabsorbției lipidice se pot manifesta prin tetanie.

14.7.6. Diagnostic

Diagnosticul de *sprue* tropical intră în discuție la toți bolnavii care locuiesc în zonele endemice sau le-au vizitat, dacă prezintă diaree cronică sau anemie megaloblastică și/sau denutriție severă, însoțită sau nu de anorexie și distensie abdominală (la copil, cu întîrziere semnificativă în creștere).

Cu toată ponderea elementelor epidemiologice, diagnosticul trebuie să se bazeze pe prezența malabsorbției a cel puțin două substanțe diferite (ca glucoza și vitamina B_{12}, sau lipidele și vitamina B_{12}) și să excludă celelalte cauze ale malabsorbției.

La majoritatea bolnavilor testele de absorbție pentru glucoză, d-xiloză, acid folic și vitamina B_{12} sînt alterate. Steatoreea nu reprezintă un semn specific malabsorbției, mai ales în stadiul de denutriție severă, cînd insuficiența pancreasului exocrin poate contribui la steatoree prin maldigestie.

Colonizarea cu floră fecală a intestinului subțire impune în primul rînd diagnosticul diferențial cu tuberculoza intestinală, boală frecventă în zonele tropicale care evoluează cu malabsorbție și denutriție secundară și se poate complica prin leziunile obstructive (stenoze, stricturi intestinale) sau prin fistule enterointestinale, cu poluare bacteriană a intestinului subțire (vezi pag. 97).

Deși mucoasa intestinală nu prezintă modificări specifice în *sprue* tropical, biopsia intestinală se impune pentru diagnosticul diferențial cu alte cauze de malabsorbție, diagnosticul de *sprue* tropical fiind un diagnostic de excludere.

Boala celiacă nu poate fi exclusă decît prin proba terapeutică a ameliorării sub dietă de excludere a glutenului și a recidivelor clinico-histologice, prîn reintroducerea glutenului în alimentație, după un interval de timp de cel puțin un an.

Paraziții intestinali, care infestează frecvent populația din zonele endemice pentru *sprue* tropical determină malabsorbție și malnutriție secundară : *Giardia Lamblia, Strongiloides Stercoralis, Entamoeba Histolytica, Capillaria Phillipinensis.* Ei pot fi detectați uneori prin biopsie intestinală, alături de examenul parazitologic : lichidul intestinal recoltat prin sonda de biopsie conținînd parazitul ; amprenta de mucoasă intestinală cu parazitul ce aderă la mucusul supraiacent epiteliului ; secțiunea histologică a mucoasei cu parazitul „încrustat" în mucoasă și/sau cu leziuni „specifice" ale mucoasei intestinale.

Scanned with OKEN Scanner

Limfonul, maladia Whipple, limfangiectazia intestinală sînt cauze de malabsorbție, cu leziuni intestinale specifice, ce pot fi diferențiate de *sprue* tropical prin biopsie intestinală.

Depistarea cît mai precoce a bolii este importantă pentru a ușura recuperarea stării de nutriție care se impune ca obiectiv major al terapiei și pentru a scădea mortalitatea din epidemii, care se înregistrează la nivele crescute (aproximativ 30%).

14.7.7. Tratament, prognostic

Pierderile hidroelectrolitice severe impun corectarea prin administrarea parenterală de apă și electroliți, precum și corectarea stării de acidoză, care apare deseori în diareea severă.

Restricțiile alimentare nu se recomandă. Dieta trebuie să aducă 3 000 cal./zi și 1 g proteine/kg/zi. Suplimentarea cu trigliceride cu lanț mediu este deosebit de avantajoasă pentru a asigura aportul caloric necesar cu singurul dezavantaj că este scumpă.

Corectarea deficiențelor specifice (acid folic, vitamina B_{12}), prin administrarea parenterală ameliorează rapid starea generală, bolnavul are o senzație de îmbunătățire a stării lui de sănătate, „se simte bine" și uneori se observă și o normalizare a mucoasei intestinale.

Semnificația efectului morfologic al vitaminei B_{12} și al acidului folic, pune în dificultate o dată în plus raționamentele etiopatogenice și fiziopatologice din *sprue* tropical. Se pare că deficitele acestor vitamine acționează ca un factor limitant al stării normale a mucoasei intestinale.

Deficitul de calciu, magneziu și mai ales de fier necesită deseori suplimentarea prin administrare parenterală.

Deși etiologia infecțioasă este lipsită de argumente bacteriologice sau parazitologice, antibioterapia rămîne o metodă eficientă de tratament, cu condiția să fie asociată cu tratament de corectare și susținere a stării de nutriție.

Cura de cel puțin 2 săptămîni cu tetraciclină sau sulfonamide slab absorbabile este eficientă (remisiunea simptomelor) la majoritatea bolnavilor. Cura de 6 luni previne recidivele.

Studiile recente au comunicat remisiune spontană după repatrierea „străinilor" afectați prin stabilirea în zonele endemice.

Remisiunea spontană reprezintă însă o modalitate de evoluție naturală a bolii în unele cazuri, chiar și la populația din zonele endemice.

Cu excepția mortalității crescute din epidemii, *sprue* tropical are un *prognostic* bun : dacă diareea este controlată și starea de nutriție asigurată prin tratament, bolnavii pot duce o viață normală. Pentru această evoluție se impune urmărirea pe termen lung a bolnavilor.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. GHERRA R., WHEHY M. S., HAYLESS T. — Long Term Antiobiotic Therapy in Tropical Sprue. Ann. Intern. Med., 1965, 63, 619.
2. KAPADIA C. R. et all. — Vitamin B_{12} Absorption : a Study of Intraluminal Events in Control Subjects and Pacients with Tropical Sprue. Gastroent., 1975, 16, 988.
3. KLIPSTEIN F. A., BAKER B. J. — Regarding the Definition of Tropical Sprue. Gastroenterology, 1970, 58, 717.
4. KLIPSTEIN F. A. — Tropical Sprue in : Gastrointestinal disease. Sleisenger, Fordtran 1983, 1 040.
5. LINDENBAUM J., GERSON C. D., KENT T. H. — Recovery of Small Intestinal Structure and Function after Residence in the Tropics. Am. Intern. Med., 1971, 74, 218.
6. SILVERMAN A., ROY C. C. — Pediatric Clinical Gastroenterology, Mosby Co., 1983, 280.
7. TOMKINS A. M., DRASAR B. S., JAMES W. P. T. — Bacterial colonization of jejunal mucosa in acute tropical sprue. Lancet, 1975, 1, 59.

Scanned with OKEN Scanner

15. FIBROZA CHISTICĂ (FC)

Constanța Iacob

15.1. Istoric

Participarea pancreasului la mecanismul de producere a diareelor cronice la copil a fost bănuită la începutul secolului al XX-lea (Rensoul, 1904), cînd i s-a dat denumirea de „infantilism pancreatic". Landsteiner (1905) și Rossini (1919) au constatat leziuni fibrochistice ale pancreasului la bolnavi cu manifestări clinice de celiachie. De numele lui Fanconi se leagă observația esențială a legăturii „speciale" dintre leziunile fibrochistice ale pancreasului și dilatația bronșică (Lamy M., 1975). În 1935 Fanconi și Uehilinger au descris „fibroza de pancreas congenitală, cu bronșiectazie". Reluînd piesele anatomice cu astfel de anomalii, anatomopatologul Dorothy Anderson face în 1938 descrierea completă a leziunilor din afecțiunea care a fost definită de atunci ca *fibroza chistică de pancreas* și o diferențiază de celiachie. Caracterul general al atingerii glandelor producătoare de mucus a fost menționat de Farber (1945) și Glanzmann (1946) care o denumește plastic „diasporă entero-bronho-pancreatică". Termenul de *mucoviscidoză* aparține autorilor Farber și Walbach și a fost aplicat în legătură cu caracterul general al leziunilor fibrochistice, cu predominanță în plămîn. Mai tîrziu, Bodian folosește denumirea de *mucoză* prin care înțelegea alterarea generalizată, calitativă și poate cantitativă a secrețiilor glandelor mucoase, determinînd prin aceasta obstrucția canalelor excretoare.

Astfel s-a născut conceptul original de *boală de sistem* localizată la glandele mucoasei din toate organele. În 1953, Di Sant Agnese, Prader și Gautier au descoperit secreția crescută de NaCl în glandele salivare. Acest aspect face ca termenul de mucoviscidoză să ofere un cadru prea strîns pentru ansamblul determinărilor, dar continuă să fie folosit alături de cel de fibroză chistică (autorii americani).

15.2. Etiologie

Importanța afecțiunii pe plan populațional este dată de incidența sa crescută : 1/600—1/2000 (Polonovski, 1981). Aceasta înseamnă că un individ din 20—25 este un purtător al anomaliei, fapt ce crește riscul de apa-

riție a bolii și în afara consanguinității. Cunoscută ca afecțiune genetică cu transmitere autosomal recesivă, FC capătă noi dimensiuni pe plan etiologic prin descoperirea recentă a localizării genei anormale pe brațul lung al cromosomului 7, în porțiunea medie (Frézal J. și col., 1986). Această nouă treaptă în cunoașterea aspectelor intime ale bolii deschide perspective încurajatoare în depistarea prenatală pe calea metodelor de inginerie genetică.

Fibroza chistică este răspîndită cu frecvență crescută la rasa albă și rareori întîlnită la rasa neagră și la asiatici.

Riscul recurenței dat de modul mendelian de transmitere genetică este de 25%, manifestat la fiecare sarcină. Caracterul sever al bolii la homozigoți și posibilitatea manifestării clinice la heterozigoți în deceniul al 3-lea și al 4-lea de viață precum și posibilitățile actuale de prelungire a speranței medii de viață pînă la 25 de ani explică interesul crescînd și eforturile enorme consacrate pe plan mondial acestei afecțiuni (Centre de FC, naționale și internaționale).

15.3. Anatomie patologică

Alterarea fundamentală în FC este modificarea cantitativă și mai ales calitativă, din punct de vedere fizic și biochimic a secrețiilor mucoase. Aceste secreții devin groase, compacte, aderente, precipită în glande sau canalele excretoare, căpătînd la examenul histologic aspect de concrețiuni mucoase eozinofile sau bazofile. Consecințele acestor modificări sînt : *1)* obliterarea canalelor excretoare, care poate determina în funcție de topografie, un ileus intestinal (meconial la nou-născut), o atelectazie dacă obstrucția interesează o bronșie, leziuni pancreatice prin atingerea canalului Wirsung ; *2)* modificări reacționale ale parenhimelor viscerale interesate sub forma : a) dilatației chistice a glandelor cu secreție mucoasă, b) atrofie glandulară, c) hiperplazie conjunctivă (fibroză), cu caracter mutilant în evoluție ; *3)* infecții secundare în plămîni. Distribuția sistemică a leziunilor explică polimorfismul manifestărilor clinice din FC, leziunea de bază fiind aceeași ; fibroză chistică a glandelor mucoase *(fig. 70, a, b, c)*.

15.4. Patogenie

Producerea modificărilor glandulare se explică din aproape în aproape prin fenomenul de obstrucție al canalelor excretoare prin mucusul anormal, vîscos și aderent, secretat în FC *(fig. 71)*. Mecanismul intim care stă la baza modificării compoziției mucusului și a producerii leziunilor caracteristice se află încă în cîmpul de studiu al cercetărilor fundamentale, cu rezultate uneori contradictorii. Ipotezele avansate în acest domeniu sînt rezultatul unor ample studii experimentale și la om, efectuate prin intermediul investigațiilor biochimice, al culturilor de fibroblaști și de celule epiteliale (Burg, 1982). Metabolismul intracelular capătă noi interpretări prin studiul cu ajutorul rezonanței magnetice nucleare. Răs-

Scanned with OKEN Scanner

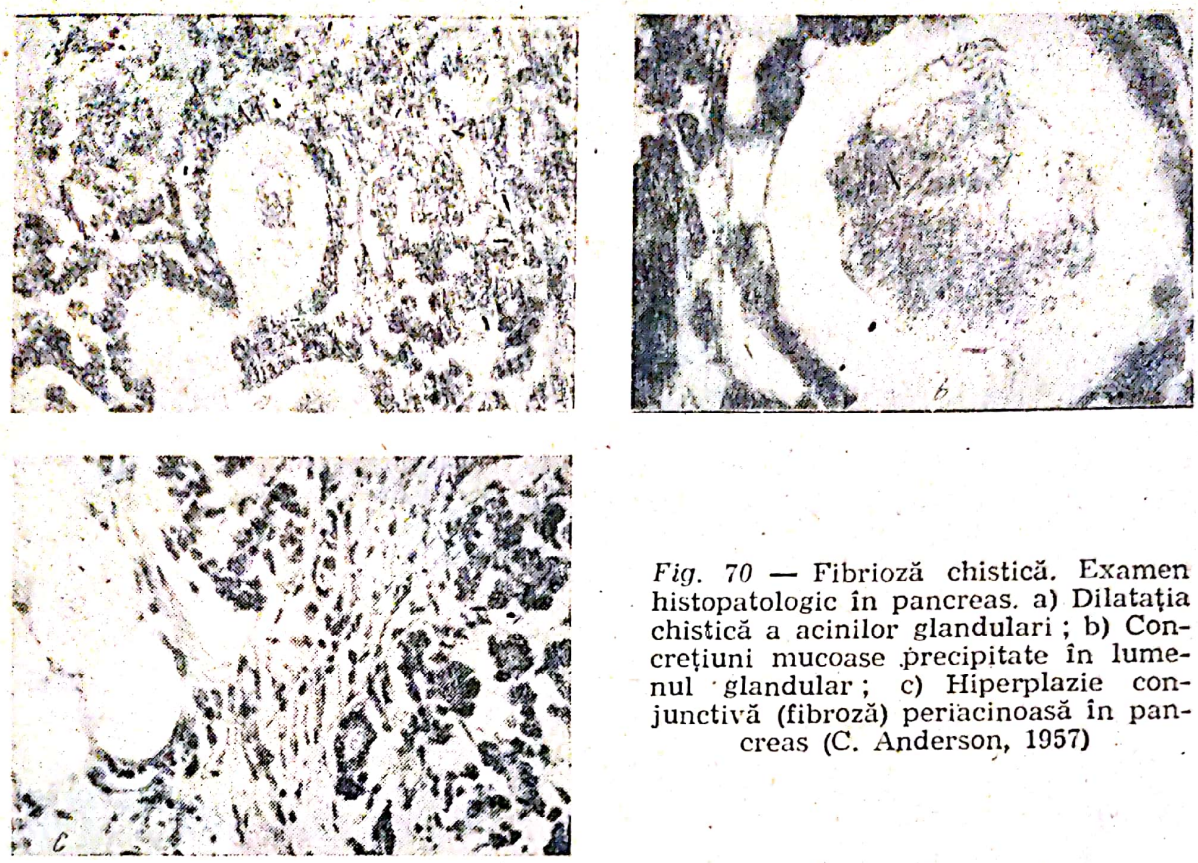


Fig. 70 — Fibrioză chistică. Examen histopatologic în pancreas. a) Dilatația chistică a acinilor glandulari ; b) Concrețiuni mucoase precipitate în lumenul glandular ; c) Hiperplazie conjunctivă (fibroză) periacinoasă în pancreas (C. Anderson, 1957)

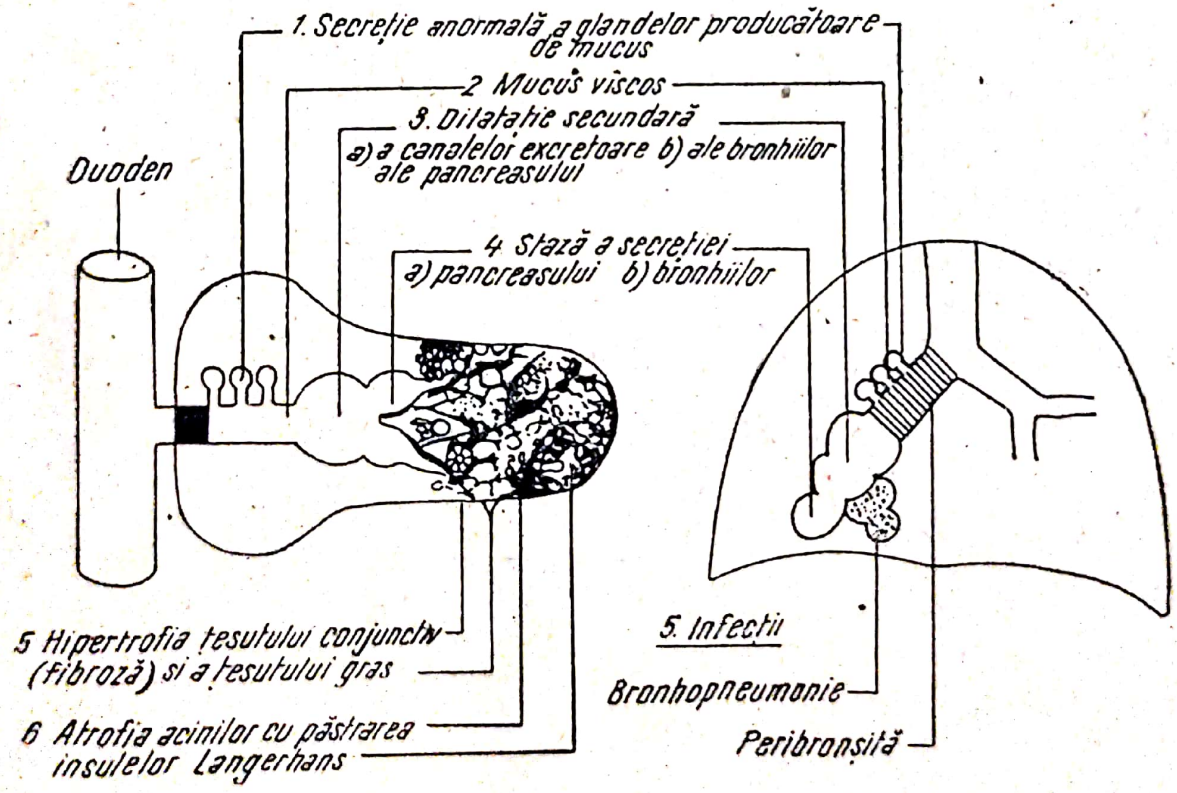


Fig. 71 — Patogenia simptomelor principale ale fibrozei chistice în pancreas și plămîni (Fanconi, 1965)

Scanned with OKEN Scanner

punsul secretor dezechilibrat din FC a fost, astfel, pus pe seama a numeroase perturbări ca :

— *Disfuncția sistemului nervos autonom*, știind că acesta are un rol reglator al secrețiilor, prin agoniștii și antagoniștii adrenergici, prin agenți colinergici și prin intermediul prostaglandinei E (Kemp și col., 1982).

— Existența unui factor anormal *„factorul Fc"* care determină un efect inhibitor asupra cililor cu rol epurator al secrețiilor mucoasei (Petersen și col. 1981).

— *Alterarea structurii lipidelor și funcțiilor membranare* incriminate în perturbările de transport și în procesele de secreție a glandelor mucoase. Această ipoteză se sprijină pe găsirea unor anomalii de structură ale acizilor grași din ser și eritrocite și pe reducerea concentrației de acid linoleic și arahidonic în plachete (Burns și Dodge, 1982). Secreția diminuată de bicarbonat ar putea fi consecința unei sinteze scăzute de prostaglandine E (PGE), determinată de carența de acizi grași polinesaturați (acid linoleic și acid arahidonic) (Dodge J.A. și col., 1975, Chase H. P. și col. 1978).

— *Tulburări ale hormonilor intestinali* răsfrînte asupra celulelor pancreatice, știut fiind că secretina și polipeptidul vasoactiv intestinal (VIP) controlează, pe calea AMP-ciclic, sinteza de bicarbonat, că pancreozimina intervine în metabolismul ionilor de calciu și colecistokinina în secreția de enzme (Petersen, 1982). Anomalii ale Ca^{++} au fost găsite în saliva submaxilară și în mitocondria fibroblaștilor proveniți de la bolnavi cu FC.

— *Alterări structurale ale glicoproteinelor*. Activitatea glicosil-transferazei, implicată în biosinteza glicoproteinelor a fost găsită crescută la nivel microsomal (Montreuil și Luisot, 1982), concomitent cu perturbarea metabolismului electroliților, în special a Ca^{++}. Din combinarea acestor „defecte" ar rezulta o sinteză anormală de mucus care precipită, agregarea moleculelor proteice făcîndu-se prin punți de calciu. Este posibil ca în perturbarea sintezei glicoproteinelor să intervină și dereglarea sistemului nervos vegetativ. Ca un corolar al acestui mecanism patogenic se întrevede efectul terapeutic al guanosin-difosfatului care are efect inhibitor asupra glicosil-transferazei (Mathews N.J., 1983).

15.5. Fiziopatologie

Mucoviscidoza se caracterizează prin numeroase localizări în organele care conțin în epiteliul lor glande mucoase : mucoasa traheobronșică, intestinală și rectală, căile pancreatice externe, căile canaliculilor biliari intrahepatici, mucoasa veziculară, mucoasele nazală și ale sinusurilor, căile deferențiale de drenaj ale veziculelor seminale.

Obstrucția incompletă a căilor excretoare determină fiziopatologic o perturbare a funcțiilor organelor interesate, ca o consecință mecanică, la care se asociază infecția.

Efectele mecanice constau în principal din distensia pseudochistică a acinilor pancreatici, distensia alveolelor pulmonare mai sus de bronșiole

Scanned with OKEN Scanner

ceea ce determină o jenă a fluxului expirator și instalarea emfizemului. Obstrucția lumenului bronșic determină atelectazia, cu tulburări importante de ventilație. Obstrucția completă a lumenului intestinal se traduce prin ileus meconial sau tardiv.

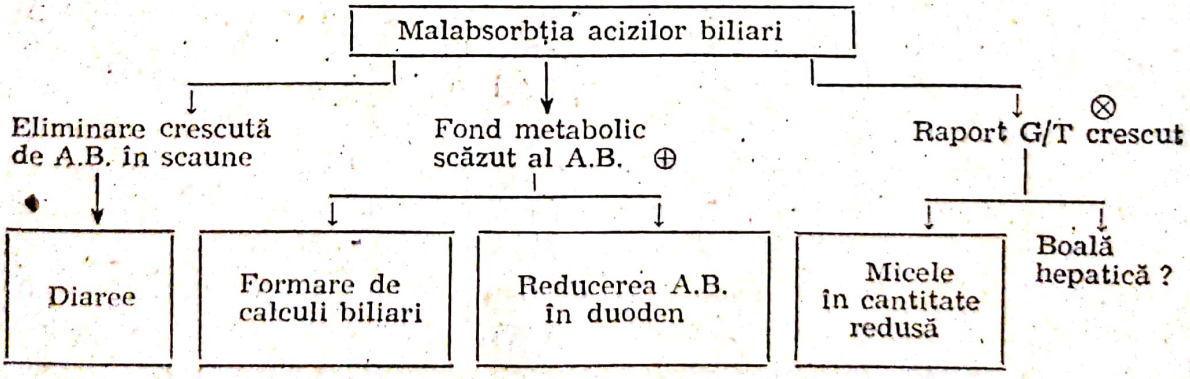
Consecința fiziopatologică a obstruării canalelor excretatoare pancreatice este insuficiența pancreasului exocrin exprimată prin *malabsorbția principiilor nutritive*, în special a grăsimilor. Deficitul de lipază pancreatică, răspunzător de malabsorbția grăsimilor nu este compensat de activitatea crescută a lipazei linguale (secretată în 1/3 posterioară a limbii). Sinergic cu deficitul lipazic acționează scăderea secreției de bicarbonat din sucul duodenal și perturbarea metabolismului sărurilor biliare. Aceasta constă în scăderea fondului comun al acizilor biliari, care au o rată funcțională de *turnover* foarte înaltă, comparabilă cu cea a indivizilor colecistectomizați (Snodgrass P.J., 1985). Reducerea bicarbonaților favorizează precipitarea acizilor biliari. În cadrul acestor dezordini se produce o creștere a raportului dintre glicocolați și taurocolați (Weber și Roy, 1982) cu diminuarea formării micelelor și perturbarea absorbției grăsimilor (fig. 72).

Sub acțiunea poluării microbiene a jejunului se produce deconjugarea sărurilor biliare și formarea de acizi biliari liberi care întrețin diareea. Din fermentația bacteriană a resturilor alimentare incomplet digerate rezultă CO_2 și H_2, cu distensie abdominală.

Fibroza interstițială perialveolară pulmonară și periacinoasă pancreatică contribuie la geneza bronșiectaziei și a distensiei pseudochistice a acinilor pancreatici, contribuind la evoluția bolii și determinînd caracterul ireversibil al leziunilor.

Suprainfecția se realizează prin proliferare bacteriană în zonele de stază mucoasă cu posibilități reduse de drenaj. Structura chimică a mucusului favorizează în plămîn proliferarea selectivă a unor germeni ca *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococus aureus, Hemophilus influenzae*. În intestin proliferarea bacteriană determină scaunele de putrefacție.

Interesarea glandelor sudoripare este strict funcțională (aspect histologic normal) constînd în perturbarea transferului electrolitic la nivelul canaliculelor excretoare. Anomalia constă în perturbarea reabsorbției ionilor de Na^+ și Cl^- pe parcursul excreției, conducînd la transferul excesiv de sare în sudoare.



⊕ A.B.=acizi biliari
⊗ Raport G/T=AB conjugați glicocolați/taurocolarți

Fig. 72 — Efectele malabsorbției acizilor biliari în fibroza chistică (Weber și Roy, 1982)

Scanned with OKEN Scanner

15.6. Manifestări clinice

Avînd pe primul plan manifestările digestive și respiratorii care evoluează îngemănat, FC are o expresivitate clinică polimorfă, ceea ce sugerează o variabilitate a mutației genetice. Aceasta ar explica existența formelor „atipice", cu manifestări digestive sau pulmonare „pure", predominanța semnelor hepatobiliare în unele cazuri, forme cu manifestări rinosinuale și pseudopolipoase nazale, formele cu sterilitate la bărbați. În funcție de forma clinică diagnosticul se poate stabili din perioada neonatală pînă la vîrsta de adult.

La naștere sugarii sînt aparent normali. Unii au greutate mai mică în raport cu vîrsta gestațională. Printr-un mecanism încă neexplicat frecvența prematurității este mai mică decît în populația generală.

15.6.1. Manifestări digestive

15.6.1.1. *Ileusul meconial*

Mai rar manifestat prin perforație antenatală (peritonită meconială) și mai frecvent prin ocluzie neonatală, la un copil născut la termen, ileusul meconial apare cu o frecvență de 9—10% (Polonovski C., 1981, Lebenthal E., 1981). Exprimat prin neeliminarea meconiului în primele 24—48 ore, distensie abdominală rapidă și vărsături bilioase, ileusul meconial reprezintă o urgență medicochirurgicală. Examenul radiologic arată nivele hidroaerice în intestinul subțire, absența aerului în colon. Avînd o evoluție letală, pînă în 1945, ileusul meconial se tratează în prezent medical (dacă starea bolnavului o permite) prin reducerea ocluziei cu ajutorul clismei cu gastrografin, care are un efect lichefiant (Noblett H. R., 1969). Se pot adăuga extracte pancreatice. În caz de eșec se practică rezecția intestinală.

15.6.1.2. *Insuficiența pancreatică*

La aproximativ 20% din bolnavi manifestările digestive secundare insuficienței pancreasului exocrin sînt primele simptome de boală, recunoscute în general pînă la vîrsta de 3 luni. Ele se dezvoltă la 90% din cazuri pînă la sfîrșitul primului an de viață și constitue de multe ori punctul de plecare în stabilirea diagnosticului.

La sugarul alimentat la sîn semnul „de apel" este lipsa creșterii în greutate, asociată cu edeme periferice, care la investigația biochimică se dovedesc a fi de natură hipoproteică (Popescu V. și col., 1978).

Mai frecvent, exteriorizarea insuficienței pancreatice se face după introducerea alimentelor solide în alimentația sugarului, semnul revelator fiind scaunele cu particule nedigerate, lucioase, aderente de scutec, neinfluențate de tratamentele dietetice. În evoluție, devin voluminoase, depășind de 4—5 ori greutatea scaunelor unui copil normal de aceeași vîrstă (steatoree).

Scanned with OKEN Scanner

Alte manifestări digestive, posibile, dar rar întîlnite la vîrsta de sugar sînt pancreatita acută și enterocolita necrozantă. Prolapsul rectal se observă la 22% din cazuri și este mai frecvent între 1 și 5 ani.

Cu vîrsta, la școlar și la adolescent, tulburările digestive scad în amploare. Regimul alimentar și substituenții enzimatici pancreatici atenuează sindromul de insuficiență pancreatică fără să-l remită complet.

Aproximativ 20% din bolnavii cu FC au funcția normală a pancreasului exocrin.

15.6.2. Manifestări respiratorii și din sfera ORL

Participarea pulmonară este un element constant în mucoviscidoză (cu excepția rarelor cazuri digestive „pure"). Exteriorizarea ei se face din perioada de sugar. Modalitățile de manifestare sînt foarte variate, de la bronșite, interpretate inițial în cadrul unor infecții intercurente, pînă la bronhopneumonii severe. Unul din semnele care atrage atenția este tusea persistentă cu caracter pertusoid, care la copilul mare se însoțește de expectorație vîscoasă și foarte aderentă. Elementul bronhoreic se accentuează în evoluție prin dilatația bronșiilor și apariția infecțiilor cu *stafilococ, piocianic și hemophilus influenzae*.

Dispneea devine permanentă, cu caracter mixt (inspirator și expirator), se însoțește de tiraj moderat dar generalizat, de cianoză a buzelor și a unghiilor și de degete hipocratice (semne de hipoxie).

Aspectul fizic al toracelui este caracteristic insuficienței respiratorii cronice : formă globuloasă, cu sternul proeminent și spatele cifotic. Auscultația relevă toată gama de raluri, predominînd la baze, posterior. Adesea semnele obiective sînt sărace, în contrast cu sindromul funcțional respirator manifest. Complicațiile obstructive și infecțioase sînt frecvente determinînd severitatea prognosticului și fiind cauza principală de deces în FC.

Examenul radiologic evidențiază tulburările de ventilație (atelectazie și emfizem generalizat), desen peribronhovascular accentuat cu caracter hilifug, dilatație bronșică și opacități hilare. Alteori radiografia pulmonară arată focare bronhopneumonice sau pneumonice, cu zone clare de abcedare, interesînd mai ales teritoriile lobilor pulmonari inferiori.

Probele funcționale apreciază răsunetul acestor leziuni asupra complianțelor dinamice (bronșiole) care sînt scăzute constant, asupra rezistențelor (bronșii) și asupra capacității lor ventilatorii.

Sinuzitele purulente și sindromul sino-bronșic constituie elemente frecvent întîlnite în FC, avînd un caracter agravat al suferinței pulmonare.

Rinita cronică, polipoza nazală, și hiperplazia pseudopolipoasă a mucoasei nazale sînt stări patologice comune mucoviscidozei.

15.6.3. Manifestări hepatobiliare

Ciroza macro- și micronodulară cu ficat mare reprezintă o localizare a FC la bolnavii cu evoluție prelungită. Îngroșarea secreției biliare (mucoză biliară) determină anomalii funcționale și organice ale veziculei biliare (în 25% din cazuri).

Scanned with OKEN Scanner

15.6.4. Alte manifestări

— *Șocul termic hiponatremic* se descrie în cazul pierderilor clorurosodice prin transpirații abundente în timpul perioadelor foarte calde. Pierderile pot fi atît de mari încît determină hipovolemie și stare de deshidratare.

— *Sterilitatea masculină* este produsă de obstruarea canalelor deferente care conduce la pseudoatrezie și azoospermie. Dimpotrivă, fetele cu FC se dovedesc fertile, prelungirea prin tratament a duratei de viață pînă la vîrsta procreerii fiind un factor de creștere a frecvenței heterozigoților.

— *Deficitul lactazic* a fost notat în rare cazuri.

— Asocierea cu *celiachia* a fost menționată la unii bolnavi.

— *Intoleranța la glucoză* este observată la peste 40—50% din pacienții cu mucoviscidoză (predispoziție la diabet).

15.6.5. Starea de nutriție în FC

Aportul alimentar este asigurat la copilul cu mucoviscidoză prin apetitul crescut, vorace. Starea de nutriție poate fi însă tulburată ca o consecință a malabsorbției. La perturbarea homeostaziei nutriționale contribuie în primele luni de viață, carența proteică, de vitamine liposolubile și de fier (forme edematoase cu anemie carențială). *Carența de vitamină A* (menționată în descrierea istorică a lui D. Anderson, 1938) poate genera hemeralopie și xeroftalmie (Petersen R.A. și col., 1968), prin deficit de absorbție și prin mobilizarea rezervelor hepatice de retinol. *Carența prelungită de vitamina* E menționată prin scăderea concentrației tisulare și plasmatice (Underwood B.A. și col., 1972) este relaționată cu *scăderea sintezei de prostaglandine* (Chase H.P. și col., 1979), cu *anemia și semnele neurologice particulare* acestei carențe (Bye Ame și col., 1985). Efectele unei *carențe de vitamină K* (echimoze, hemoragii) apare din primele luni de viață (Dolan T.F. și col., 1970). S-a demonstrat o *malabsorbție a vitaminei* B_{12} cristalină probabil prin deficit de ligand specific secretat de pancreas (Deren J.J. și col., 1973). În cadrul malnutriției se constată *carența unor oligoelemente (zinc, seleniu). Curba ponderală* este nesatisfăcătoare sau staționară. Atîta timp cît există polifagia compensatoare, *riscul malnutriției* este în general scăzut. Elementul care perturbă esențial echilibrul nutrițional este suferința aparatului respirator și alterarea funcțiilor acestuia, care determină scăderea apetitului și creșterea nevoilor energetice. Infecția acționează sinergic, concurînd la apariția denutriției. Prin malnutriție, funcțiile respiratorii sînt deprimate alături de cele imunologice, favorizînd, în cerc vicios, infecția arborelui respirator *(fig. 73)*.

La pubertate se constată *întîrzierea maturației osoase și sexuale*.

Scanned with OKEN Scanner

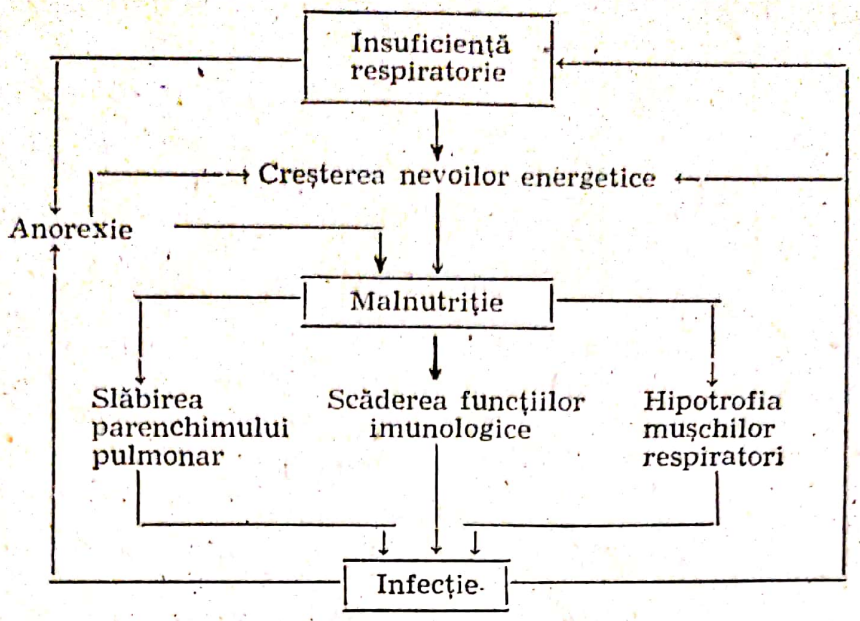


Fig. 73 — Relația dintre insuficiența respiratorie, malnutriție și infecție, în fibroza chistică

15.7. Diagnosticul în FC

Diagnosticul pozitiv pornește de la depistarea semnelor evocatoare sau caracteristice ca : ileusul meconial, steatoreea cu grăsimi neutre, diaree cronică cu caracter de putrefacție, edeme hipoproteice la sugarul mic, tuse pertusoidă și/sau cu expectorație vîscoasă, aderentă, dispnee cronică asociată cu tiraj, bronșiectazia, emfizem, hipocratism digital, prolaps rectal, ciroză macronodulară anicterică etc.

Ținînd seama de frecvența crescută a heterozigoților și de incidența FC, depistarea pre- și neonatală constituie una din problemele de fond în diagnosticul mucoviscidozei.

15.7.1. Depistarea prenatală

Se încearcă prin teste enzimatice care dau rezultate criticabile : *a)* determinarea *activității arginin-esterazei* în lichidul amniotic în trimestrul al II-lea de sarcină la paciente cu risc crescut (Nadler și col., 1979) ; *b) studiul fosfatazei alcaline* și a *enzimelor liozomale* în celulele amniotice (Högli, 1981).

Descoperirea recentă a anomaliei genetice pe perechea a 7-a de autosomi deschide noi perspective în depistarea prenatală a bolii prin procedee de biologie moleculară, probabil pe calea indirectă bazată pe legătura dintre genă și un *marker* ce poate fi urmărit în familiile cu risc (Frézal J., 1986).

Scanned with OKEN Scanner

15.7.2. Depistarea neonatală

Se face prin :

— *testul screening B.M. (Boehringer-Mannhein),* bazat pe detectarea de cantități semnificativ crescute de serum-albumină în meconiul nou-născutului cu mucoviscidoză (peste 20 mg/g de meconiu). Testul are sensibilitate și specificitate scăzute, prin rezultatele fals negative și fals pozitive pe care le dă în 1/3 din cazuri (Holsclaw și col., 1978) ;

— determinarea concentrației crescute de *tripsină imunoreactivă* în ser (IRT) la nou-născutul cu fibroză chistică, într-o picătură de sînge. Valoarea probei scade prin faptul că IRT se reduce imediat după naștere.

15.7.3. Testul sudorii

Este elementul cheie în diagnosticul FC, fiind pozitiv în 99% din cazuri. Efectuarea testului impune un anumit debit sudoral pentru interpretare, atins după vîrsta de 3 luni. Obținută sub stimularea calorică sau prin iontoforeza cu pilocarpină, sudoarea are o concentrație de clor și sodiu de peste 70 mEq/l (normal = 10—40 mEq/l). Rezultate fals pozitive se obțin după tratamente cu corticoizi, în pierderea de sare, în cazul tratamentelor cu electroliți în perfuzie.

15.7.4. Teste de insuficiență pancreatică externă

Determinarea steatoreei, testul „tripsinei" fecale pe filmul radiologic și mai rar tubajul duodenal (dificultăți tehnice), sub pancreozimină-colicistokinină și apoi sub secretină, permit aprecierea gradului de insuficiență enzimatică, constatarea caracterului vîscos al sucului duodenal și reducerea precoce a secreției de bicarbonat.

15.7.5. Modificări imunologice

Apar în relație cu predispoziția neobișnuită a aparatului respirator de a se coloniza și infecta cu bacterii. Hiperimunoglobulinemia (anticorpi antilipopolizaharide și antiprecipitanți față de *Pseudomonas aeruginosa*) reprezintă un element de severitate, constatat la pacienții mai în vîrstă, cu determinări pulmonare avansate. Dimpotrivă, hipogammaglobulinemia este concordantă cu o atingere mai redusă a funcțiilor respiratorii și cu o evoluție mai bună. Prezența complexelor imune în plămîn, pancreas și structurile vasculare se corelează cu exacerbarea proceselor pulmonare (Matthews W.J., 1982).

15.8. Diagnosticul diferențial

Manifestările de insuficiență a pancreasului exocrin din FC se diferențiază de : *a) aplazia pancreasului exocrin,* în care se produce o înlocuire a țesutului nobil cu țesut grăsos, insulele Langerhans fiind normale ;

Scanned with OKEN Scanner

nu există fibroză și dilatație a ducturilor excretoare ; *b) hipoplazia lipomatoasă a pancreasului,* avînd ca semne caracteristice granulopenia congenitală și displazie osoasă (Schwachman) peste o boală genetică ce determină 10% din insuficiențe pancreatice la copil ; *c) celiachia,* în care steatoreea este mai puțin netă ca în FC, apetitul este diminuat pînă la anorexie, leziunile mucoasei intestinale sînt caracteristice, manifestările pulmonare lipsesc.

15.9. Tratament

Îngrijirea copilului cu FC cuprinde numeroase fațete referitoare la urgențele chirurgicale din perioada neonatală, la determinările majore (insuficiența pancreatică și infecțiile respiratorii), la starea nutrițională cu monitorizarea aportului de principii nutritive, la aspectele sociale și psihologice, apărute la pubertate.

15.9.1. Nevoi nutritive la nou-născuții cu FC

Depistarea sistematică din perioada neonatală face posibilă prevenirea tulburărilor digestive din cadrul insuficienței pancreatice care au răsunet asupra stării nutriționale.

Aportul energetic crescut se ridică la 150—200% față de recomandările propuse pentru vîrstă, în scopul menținerii unei creșteri corecte (Chase H.P., 1979), Duhamel J.F., 1986). Regimul alimentar este bogat în calorii (pînă la 200 kcal/kg la sugar), în protide (pînă la 4 g/kg) și în trigliceride cu lanț mediu de atomi de carbon (2 g/kg). Întrucît s-a decelat o malabsorbție și a trigliceridelor cu lanț mediu (Durie P.R. și col., 1980) riscul unei carențe de acizi grași esențiali (AGE) poate fi evitat printr-un aport oral de cel puțin 1,5—2% din calorii sub formă de AGE. O modalitate de a realiza alimentația sugarilor în lipsa laptelui matern este folosirea formulelor hipoalergice, pe bază de hidrolizat de cazeină cu adaos de grăsimi vegetale cu MCT, de tip „Pregestimil", îmbogățit cu oligozaharide. Ulterior, regimul este diversificat, ținînd seama de toleranța digestivă și de tranzitul intestinal, care pot fi favorabil influențate de tratamentul substitutiv cu fermenți pancreatici.

Vitaminele liposolubile sînt suplimentate pentru acoperirea pierderilor prin malabsorbție. Recomandările sînt de 10 000 u.i./zi pentru vitamina A *per os* la sugar, 6—10 mg/kg/zi pentru vitamina E, *per os,* sau parenteral, 3—5 mg pentru vitamina K, la interval de 2—3 luni și 1 000—2 000 u.i./zi pentru vitamina D (cu controlul regulat al 25 OH D_3). Un aport trimestrial de 0,4 microgr./kg/zi de vitamina B_{12}, asigură nivelele plasmatice normale (Duhamel J.F., 1986). Necesarul de fier este asigurat printr-un aport de 2 mg/kg/zi. Suplimentarea cu oligoelemente trebuie să asigure un aport de zinc de 1 mg/kg/zi și de seleniu de 10 microgr./kg/zi.

Aportul de sare în condiții de ambianță termică crescută este proporțional cu nivelul pierderilor.

Scanned with OKEN Scanner

15.9.2. Tratamentul manifestărilor digestive

Insuficiența pancreasului exocrin se combate prin tratament substitutiv cu enzime pancreatice pentru sugari și copii sub formă de granule, pulbere, tablete, capsule (Triferment, Digestal, Cotazym, Pankreon, Pancrease, Mexase). Administrarea lor se face înainte de fiecare masă, în doze care variază de la un bolnav la altul. Monitorizarea dozei zilnice se poate face prin dozarea activității tripsinei în scaun (care înainte de tratament este 0). Dozele prea mari determină eritem fesier. Posologia crește cu vîrsta, odată cu mărirea aportului alimentar. La un copil de 2 ani se recomandă o capsulă de Pancrease, sau 2 capsule de Cotazym, sau o măsură de Viokase, pulbere, înainte de fiecare masă (Lebenthal E., 1981).

Adaosul de cimetidină la pancreatină, corectează deficitul și restabilește concentrația micelară a acizilor biliari și a acizilor grași (Sodeman W.A., 1985).

15.9.3. Tratamentul manifestărilor respiratorii

Se axează în esență pe :

— Terapia fizică a toracelui, indicată de la primele semne respiratorii.

— Folosirea antibioticelor antistafilococice sau a celor cu spectru larg în funcție de sensibilitatea germenilor cultivați din aspiratul laringotraheal, în cazul infecțiilor pulmonare.

— Monitorizarea funcției pulmonare prin studiul gazelor din sîngele arterial.

— Fizioterapia și terapia de drenaj postural (tapotare, vibrații, inducerea tusei, inhalații și nebulizări cu agenți mucolitici, ca N-acetil cisteina, soluție 10% sau 20%). Folosirea corturilor cu aerosoli în cursul nopții nu și-au dovedit eficiența (Schwachman H., 1981).

15.9.4. Aspecte generale de îngrijire

Metodele curative intensive folosite în ultimele decenii în FC a determinat o prelungire a vieții bolnavilor (50% pînă la 10 ani, 30% pînă la 20 de ani, puțini bolnavi pînă la 30 de ani — Snodgrass P.J., 1985). Un număr (în creștere) ajunge la vîrsta de adolescent și adult. Această evoluție se însoțește de numeroase probleme de ordin social și psihologic, în legătură cu inserția bolnavilor în programul de școlarizare, în viața de familie și în crearea, prin căsătorie, a unei familii proprii.

Îngrijirea atît de complexă a copiilor bolnavi de FC poate acoperi toate valențele create de manifestările clinice, de complicațiile pulmonare, de problemele creșterii, dezvoltării și maturării sexuale, în centre specializate, cu servicii multidisciplinare. În astfel de centre pacienții sînt examinați periodic de pediatru, de fizioterapeut și de asistenta de ocrotire (odată la 3 luni). Radiografia pulmonară se repetă anual și la nevoie mai frecvent. Evaluarea homeostaziei constantelor fiziologice (testele funcționale pulmonare, metabolismul proteic, bilanțul hidroelectrolitic, func-

Scanned with OKEN Scanner

ţiile pancreatice şi hepatice) se fac la intervale variabile de timp. Consulturile de gastroenterologie, chirurgie, nutriţie, ORL, boli infecţioase, ortopedie etc., sînt dictate de evoluţia bolii (Schwachman, 1981).

Educaţia părinţilor în îngrijirea copiilor, în crearea unui microclimat cît mai detaşat de dominanta sfîrşitului fatal „planificat" şi suportul moral acordat unor pacienţi deprimaţi de conştientizarea etapelor terminale ale bolii, reprezintă aspectele cele mai delicate, în care relaţia interumană cîntăreşte mai mult decît orice măsura terapeutică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALEXANDRU E., POPA I., BUGARIU O. — Mucoviscidoza la copii. Ed. Medicală, Bucureşti, 1976.
2. BOUÉ A., MULLER F., BOUÉ J. — Diagnostic prénatal de la mucovisicidose. Presse Méd., 1985, 14 : 575—576.
3. CHASE H. P., DUPONT J. — Abnormal levels of prostaglandins and fatty acids in blood of children with cystic fibrosis. Lancet, 1978, 2 : 236—238.
4. CHASE H. P., LONG M. A., LAVIN M. H — Cystic fibrosis and malnutrition J. Pediatr., 1979, 95 : 337—347.
5. DOLAN T. F., GIBSON L. E. — Possibility of cystic fibrosis in infants with vitamin K deficiency. J. Pediatr., 1970, 77 : 515.
6. DEREN Y. J., AROBA B., TOSKES P. P. et al. — Malabsorption of cristaline vitamin B_{12} in cystic fibrosis. N. Engl. J. Med., 1973, 288 : 949—950.
7. DODGE J. A., SALTER D. G., YASSA J. G. — Essential fatty acid deficiency due to artificial diet in cystic fibrosis. Br. Med. J., 1975, 1 : 192—193.
8. DUHAMEL J. F., TRAVERT G., BRIERE S., WYSOCKI E., LANIECE M., BUREAU F., DELMAS P., VENEZIA R. — Prise en charge nutritionnelle des nouveau-nées et nourrissons atteints de fibrose hystique du pancréas et dépistés à la naissance. Arch. Fr. péd., 1986, 43 : 229—233.
9. DWISE PR., NEWTH C. J., FORSTNER G. G., GALL D. G. — Malabsorbption of medium-chain triglycérides in infants with cystic fibrosis : correction with pancreatic enzyme supplements. J. Pediatr., 1980, 96 : 862—864.
10. FANCONI G., WALGREN A. (sub redacţia) — Fibroza chistică de pancreas familială congenitală (cu bronşiectazie, mucoviscidoză) în Manual de Pediatrie. (Traducere) Ed. Medicală, 1965, 689—693.
11. FERRIER PIERRE — Fibrose kystique (mucoviscidose). Précis de Pédiatrie. Payot Lausanne-Paris, Pedagogia Quebec, 1975, 218—220.
12. FRÉZAL Y., O. HGUENAUER-COHEN, NYUYEN VAN CONG — Un grand pas en avant : Le gène de la fibrose kystique du pancréas est localisé. Arch. Fr. Pediatr., 43, 4, 1986, 225—228.
13. GEORMĂNEANU M. — Fibroza chistică a pancreasului (mucoviscidoza) în Patologie indusă prenatal. Editura Medicală, Bucureşti, 1978, 495—500.
14. LAMY MAURICE, AUSSANNAIRE M., NEZELOF C. — La Maladie fibrokystique du pancréas. Encyclopedie medico-chirurgicale. Tome II 26425 A, 1956.
15. LEVY D. LANCE, DURIE P. R., PENCHARZ B. P., COREY L. MARY — Effects of long-term nutritional rehabilitation on body composition and clinical status in malnurished children and adolescents with cystic fibrosis. The J. of Pediatr., 1985, 107—2 : 225—230.
16. LLOYD-STILL J. D., JOHNSON S. B., HOLMAN R. T. — Essential fatty acid status in cystic fibrosis and the effects of sanflower oil supplementation. Am. J. Clin. Nutr., 1981, 34 : 1—7.
17. MATTHEWS J. WALLACE — Immunological function and dysfunction in cystic fibrosis. XVII International congress of Pediatrics, Manila Abstracts, vol. 2, 1983, 462.
18. NEVE J., VAN GEFFEL R., HANOCQ M., MOLLE L. — Plasma and erytrocyte zinc, cooper and selenium in cystic fibrosis. Acta Paediatr. Scand., 1983, 72 : 437—440.

Scanned with OKEN Scanner

16. DIAREEA INTRATABILĂ A SUGARULUI (DIS)

(Sinonime : Diareea rebelă a sugarului „Protracted diarrhea", „Intractable diarrhea of infancy")

Constanța Iacob

16.1. Definiție. Istoric

Afecțiunea reprezintă un tip de diaree care, spre deosebire de diareea obișnuită a sugarului, nu se autolimitează și nu răspunde la tratamentul instituit. Aspectul refractar, la orice încercare terapeutică stă la baza evoluției prelungite și a severității acestei boli. Prin pierderile hidroelectrolitice și proteino-calorice DIS determină apariția malnutriției și pune în pericol viața sugarului.

Termenul de diaree intratabilă („intractable diarrhoea in early infancy") aparține lui Avery, care în 1968 a descris această formă clinică la 20 de sugari, pe baza a trei criterii de diagnostic : *a)* diaree cu durată mai mare de două săptămîni ; *b)* la sugari sub vîrsta de 3 luni ; *c)* care aveau trei sau mai multe coproculturi negative pentru Salmonella, Shigella și E. coli patogen. Evoluția extrem de severă a condus la atrepsie și decese la 9/20 de sugari.

Hyman și col. (1971) consideră că vindecarea este posibilă prin nutriție parenterală. Timpul necesar vindecării este apreciat de Greene și col. (1975) la aproximativ 4 luni, din experiența avută cu 16 sugari care aveau diaree de peste 40 zile, leziuni intestinale severe și sindrom de malabsorbție. Evoluția favorabilă a fost obținută prin nutriție parenterală și prin nutriție continuă, prin sondă gastrică (situație în care vindecarea a fost mai rapidă).

În 1973 Lloyd și Still notează existența alterărilor morfologice ale mucoasei intestinale (prin biopsie intestinală) și malabsorbția selectivă pentru dizaharide și/sau proteinele laptelui de vacă.

Pe un studiu longitudinal efectuat pe o perioadă de 6 ani, la 82 de bolnavi, Lascher și col. (1977) au constatat că diagnosticul etiologic a fost posibil în 72% din cazuri, cel mai frecvent întîlnită fiind celiachia. În două cazuri au fost decelați germeni patogeni. În statistica lui Ricour și col. (1977), din 84 de cazuri, aproximativ jumătate au debutat în primele 10 zile de viață, 53% au prezentat coproculturi pozitive pentru germeni patogeni, 71% au prezentat malnutriție severă, cu aspect de atrepsie. Atrofia vilozitară a fost prezentă la 33% din bolnavi. Infecțiile parenterale au fost frecvente, iar în cîteva cazuri hemoculturile au fost pozitive. Vindecarea s-a obținut prin nutriție parenterală în 77% din cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

În 1980, Salasar de Sousa și col. atrag atenția asupra otomastoiditei, ca focar infecțios de întreținere a diareei rebele la tratament și asupra necesității antrotomiei dacă celelalte forme de tratament au eșuat și dacă există leucocitoză.

În funcție de contextul clinic în care apare, DIS a fost clasificată în *forma primară* denumită și *enterocolita nespecifică* (Silverman, 1983) și *forme secundare*, în care diareea cronică reprezintă un simptom într-un cadru clinic și etiopatogenic bine conturat. Lista afecțiunilor care se pot însoți de diaree intratabilă a sugarului este foarte mare. Tabel 29.

Tabelul 29

Entități ce se pot asocia cu diaree intratabilă
(Silverman, 1983)

— *Anatomice*
- Boala Hirschsprung
- Sindromul de intestin scurt
- Stenoze congenitale sau dobândite
- Malrotație
- Sindromul de intestin subțire contaminat
- Limfangiectazia intestinală

— *Infecții enterice și infestații*
- Salmonella enteritis
- Escherichia coli enteritis
- Shigella enteritis
- Campylobacter enteritis
- Yersinia enteritis
- Staphylococcus enteritis
- Giardiaza
- Coccidioza
- Candida enteritis

— *Infecții extraintestinale*
- Infecții ale tractului urinar
- Septicemia

— *Intoleranța dobândită la glucide*
- Intoleranța la lactoză
- Intoleranța la monozaharide

— *Intoleranța dobândită la proteine*
- Intoleranța la proteinele laptelui de vacă
- Intoleranța la proteinele din soia

— *Fibroza chistică*

— *Erori înnăscute de absorbție selectivă*
- Deficitul de sucrază-izomaltază
- Malabsorbția glucozei și galactozei
- Clorbidroreea congenitală
- Malabsorbția primară de acizi biliari
- Deficitul congenital de lactază

— *Boli inflamatorii ale intestinului*
- Enterocolita necrozantă
- Colita ulcerativă
- Colita granulomatoasă
- Enterocolita pseudomembranoasă

— *Tumori*
- Neuroblastomul
- Ganglioneuromul
- Tumori secretante de VIP (polipeptid vasoactiv intestinal) — vipom

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 29 (continuare)

— *Tulburări endocrine*
  Insuficiență suprarenală
  Sindromul adrenogenital
  Tireotoxicoza
— *Alte afecțiuni*
  Celiachia
  Abetalipoproteinemia
  Acrodermatita enteropatica
  Deficitul de enterokinază
  Defecte de formare și transport a chilomicronilor
  Boala Wolman
  Stări de imunodeficiență

16.2. Enterocolita nespecifică (forma primară)

Atribuirea acestei denumiri formei primare de DIS este legată de faptul că mecanismele etiopatogenice inițiale sînt puțin cunoscute. Criteriile fixate de Avery pentru stabilirea diagnosticului, bazate pe extrema gravitate a sindromului diareic de etiologie necunoscută, asociat cu malnutriție severă și autoperpetuarea tulburărilor digestive (peste 2 săptămîni) la un sugar de vîrstă sub 3 luni, avînd o rată mare de mortalitate (45%), au suferit unele modificări, determinate de cunoașterea în timp a acestui sindrom și de folosirea unor tratamente moderne care influențează favorabil prognosticul. Astfel, debutul bolii, de regulă sub vîrsta de 3 luni, a fost situat, cu limite extreme, între primele zile după naștere și 18 luni (Ricour și col., 1977). Predominanța sexului masculin (60%) a fost corelată cu rata generală de morbiditate mai crescută la băieți. Antecedentele familiale sînt nesemnificative. Condițiile sociale nu au putut fi incriminate în producerea acestui sindrom. Toți copiii cu DIS au avut o alimentație artificială înaintea îmbolnăvirii. La aproximativ jumătate din cazuri se întîlnește un istoric cu infecții extradigestive și tratamente cu antibiotice. Adesea debutul afecțiunii este pus retrospectiv în legătură cu o afecțiune virală, cu determinare digestivă acută, însoțită de febră și vărsături. Alteori debutul bolii este insidios cu diaree care trenează în evoluție, avînd tendința de acutizare la încercările de realimentare cu diferite preparate dietetice. Repetatele reluări alimentare întretăiate de dietele hidroelectrolitice, impuse de intensitatea simptomelor digestive, realizează un aport caloric insuficient care determină oprirea procesului de creștere și instalarea malnutriției. În majoritatea statisticilor greutatea sugarilor cu acest sindrom, la internarea în spital, era aproximativ egală cu cea de la naștere.

16.2.1. Tabloul clinic

Nu se constată semne specifice. Tabloul clinic este dominat de starea de malnutriție asociată cu diaree profuză, numărul de scaune ajungînd pînă la 20 și mai multe în 24 ore. Prezența mucozităților este frecventă. Rareori se notează striuri de sînge. Vărsăturile se pot întîlni pînă

Scanned with OKEN Scanner

la 70% și distensia abdominală pînă la 50% din cazuri (Silverman, 1983). Pierderile de lichide (pînă la 100 ml/kg/24 h prin scaune) determină apariția semnelor de deshidratare acută, cu acidoză metabolică impunînd instituirea rehidratării parenterale. În cadrul sindromului pluricarențial care se instalează se notează și prezența edemelor (29% în statistica lui Ricour și col., 1977).

16.2.2. Examenele de laborator

Acestea atestă numeroasele carențe nutriționale determinate de scăderea sau sărăcirea aportului nutritiv cu principii de bază și de eliminările digestive crescute. Anemia, cu Hb sub 10 g %, albuminemia, sub 3 g/100 ml și proteinemia sub 5 g/100 ml sînt cel mai frecvent observate (la peste 50% din cazuri). Se mai notează hipolipemie, hipocolesterolemie, hipocalcemie, hipomagneziemie, hiponatremie, hipokaliemie, acidoză metabolică, la un număr variabil de pacienți.

Infecția enterală poate fi constatată prin prezența unor germeni patogeni în coprocultură, predominant Gram-negativi (E. coli, Salmonella). Infecția digestivă reprezintă în general un factor care se asociază în evoluție, prelungind-o și nu un factor declanșator. Infecția parenterală (otită supurată, otoantrită, pneumonie) se poate însoți de hemoculturi pozitive în rare cazuri, de leucocitoză și mai rar de leucopenie. Nu s-au notat deficiențe imunitare.

16.2.3. Biopsia intestinală

Aspectul mucoasei intestinale prelevată prin biopsie la nivelul ligamentului Treitz prezintă modificări histologice și enzimatice. Prin sonda de biopsie intestinală se obține o cantitate de suc duodenal în care se pot determina enzimele pancreatice, prezența bacteriilor și a imunoglobulinelor.

Aspectul histologic al mucoasei intestinale este dominat de leziunile intestinale, care după scorul lui Iyngkaran și col., 1978, (codifică leziunile de la moderate la foarte severe)* arată modificări de grade diferite cu predominarea leziunilor de gradul II—IV (96% în seria lui Lebenthal și col., 1983). Ele se caracterizează prin deformarea și turtirea vilozităților pînă la atrofie totală, reducerea raportului de înălțime între vilozități și cripte (normal 3 : 1), pînă la inversarea valorilor (în formele extrem de grave), turtirea enterocitelor vilozitare care au înălțime egală sau chiar mai mică decît a celulelor din criptele Lieberkühn și infiltrație celulară în *lamina propria*, de intensități variabile.

---

* În scorul lui Iyngkaran sînt evaluați patru parametri : a) morfologia vilozităților, b) raportul de înălțime, vilozitate/cripte, c) structura celulelor epiteliale, d) infiltrația celulară. Mucoasa este considerată normală la un scor 0. Leziunile ușoare (gr. I), scor=4—7 ; modificările medii (gradul II), scor=7—10 ; anomaliile severe (gradul III), scor=11—13 și leziunile foarte severe (gradul IV), scor peste 13.

Scanned with OKEN Scanner

Modificări inflamatorii au mai fost notate în mucoasa colonului în unele cazuri.

Deficitul dizaharidazelor este prezent la majoritatea bolnavilor, lactaza fiind cel mai frecvent interesată. Acest deficit a fost dovedit prin determinări enzimatice în fragmentul de biopsie intestinală (Shwachman și col., 1973) și indirect, prin existența pH-ului acid și a substanțelor reducătoare în scaun.

Prezența leziunilor histologice și a deficitelor dizaharidazice joacă un rol esențial în prelungirea evoluției DIS.

16.2.4. Patogenie

Mecanismul exact prin care un episod de diaree acută se transformă, la unii sugari, în diaree prelungită, relebă la tratament este necunoscut. De la caz la caz, factorul etiologic, decelat sau nu, poate opera prin mecanisme patogenice diferite, uneori intricate, justificînd considerarea DIS mai degrabă ca un sindrom multifactorial decît ca o boală (Lebenthal E., 1983).

Ca element esențial în autoperpetuarea diareei este considerată *leziunea mucoasei intestinale* indiferent de etiologie. În funcție de gradul de întindere a alterărilor histologice și a deficitelor enzimatice din membrana marginei în perie se pot produce perturbări în absorbția principiilor nutritive, exces de secreție intestinală a fluidelor și electroliților și insuficientă recuperare a acestora la nivel colonic, fie prin suprasolicitare funcțională, fie prin deficit de reabsorbție. Imposibilitatea refacerii vilozităților intestinale, cu persistența atrofiei vilozitare și imaturitatea funcțională a enterocitelor stau la baza înlănțuirii unor procese fiziopatologice care determină agravarea sindromului, instalarea malnutriției și în final decesul. Dintre verigile patogenice incriminate, un rol important îl au următoarele *(fig. 74)* :

— Reducerea activității enzimatice din membrana marginii în perie cu intoleranță la preparatele de lapte care conțin dizaharide. În cazul leziunilor severe ale mucoasei sînt perturbate și mecanismele de transfer activ al monozaharidelor (glucoza, galactoza) sau de transfer facilitat (fructoza). Prin cercetări experimentale s-a dovedit că deprimarea activității dizaharidazelor se mai poate produce ca urmare a sindromului de contaminare a intestinului subțire. Astfel glicozidazele bacteriene acționează hidrolitic asupra dizaharidazelor (enzime cu structură glicoproteică) eliberate la suprafața microvililor. Prin descompunerea lor se eliberează partea glucidică, care este folosită ca sursă de energie în proliferarea bacteriană. Concomitent se produce un proces de fermentație cu eliberare de H_2.

— Perturbarea secreției și reabsorbției proteinelor, condiționate de leziunile mucoasei intestinale și de deficitul de enterokinază și de peptidaze contribuie la extinderea malabsorbției intestinale.

— Sinteza și eliberarea hormonilor, ca gastrina, secretina, pancreozimina, colecistochinina și sinteza polipeptidelor pancreatice sînt scăzute, în relație directă cu leziunile mucoasei intestinale.

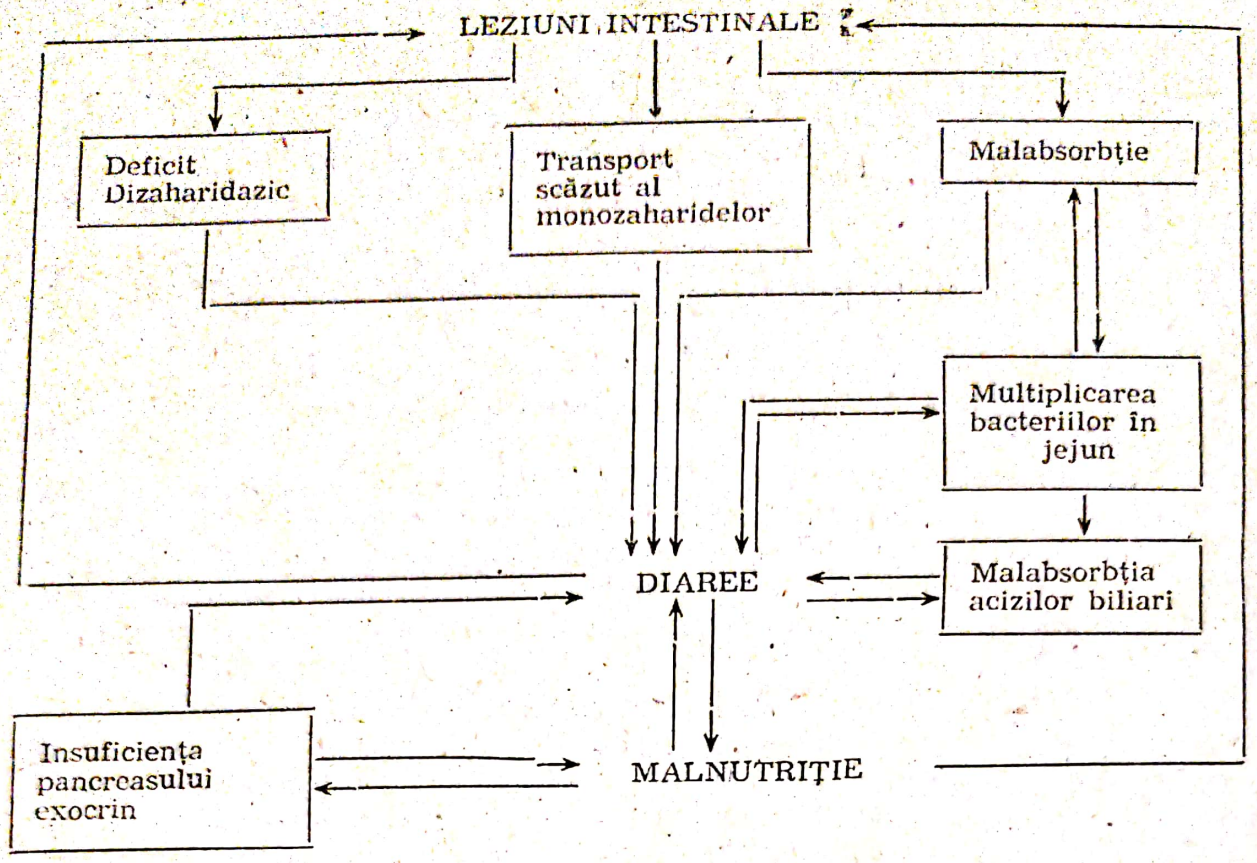


Fig. 74 — Schema patogenică a „cercului vicios" din diareea intratabilă la sugar (modificată după Lebenthal E., 1982)

— Infecția intestinală și multiplicarea bacteriană în segmentele superioare ale intestinului subțire (virtual sterile) reprezintă un factor esențial de perpetuare și de agravare a tulburărilor digestive. Un rol important în acest proces îl au germenii Gram negativi, întîlniți mai frecvent în cazul coproculturilor pozitive (sușele enterotoxice de Escherichia coli) (vazi pag. 189).

— Bacteriile intestinale au capacitatea de a deconjuga sărurile biliare și prin aceasta de a induce pierderi de apă și electroliți pe calea diareei osmotice. Acizii biliari deconjugați sînt lipsiți de proprietăți emulsionante. Ca urmare, absorbția grăsimilor este perturbată și apare steatoreea. Acizii biliari deconjugați determină și o inhibiție reversibilă a absorbției monozaharidelor, agravînd pierderile calorice și diareea.

— Permeabilitatea crescută a mucoasei intestinale, alterată histologic, permite absorbția macromoleculelor proteice cu proprietăți antigenice, favorizînd inițierea unor mecanisme imunoalergice, finalizate cu intoleranță față de proteinele laptelui de vacă. În seria lui Schwachman și col. (1973) 50% din cazuri aveau această anomalie.

— Malnutriția instalată și agravată progresiv determină o insuficientă sinteză a enzimelor implicate în digestia principiilor nutritive (insuficiența pancreasului exocrin).

— Abuzul de antibiotice și multiplicarea tentativelor dietetice reprezintă factori iatrogeni care întrețin tulburările digestive, reduc apor-

Scanned with OKEN Scanner

tul caloric și nutritiv, precipitînd instalarea malnutriție și prelungind diareea.

Din aceste date se desprinde ideea că în diareea intratabilă a sugarului chiar dacă nu este posibilă individualizarea unui factor declanșant, se constituie rapid o situație patologică multifactorială generată de existența leziunilor mucoasei intestinale. Infecția și denutriția, ca fenomene notate în cursul evoluției sînt responsabile de perpetuarea și agravarea acestui sindrom.

16.3. Tratamentul DIS

16.3.1. Tratamentul preventiv

Se face prin promovarea alimentației naturale și prin tratamentul corect al primului episod diareic apărut la sugarul alimentat artificial. Acesta constă în : *a)* suprimarea laptelui de vacă ; *b)* reluarea progresivă a alimentației cu un preparat dietetic-terapeutic ; *c)* utilizarea antibioticelor numai cînd etiologia infecțioasă este demonstrată. În cazul prelungirii, agravării sau recidivei diareei se evită încercările repetate cu diferite preparate de lapte și se recurge la *dieta elementară* cu aport nutrițional protido-caloric echilibrat, adaptat nevoilor specifice, administrat în prize fracționate sau cu debit constant.

Termenul de „dietă elementară" se aplică regimurilor cu caracter sintetic, compuse din cantități cunoscute de principii nutritive, folosite în scopul acoperirii nevoilor nutritive de bază (hidrocarbonate, proteine, grăsimi, vitamine, minerale și oligoelemente). Această dietă nu necesită un efort digestiv și nu lasă reziduuri în intestin (Moshe Berant și Uri Alon, 1982). Unii autori (Allan J.D. și col., 1973, Andrassy R.J. și col., 1978) consideră necesară înlocuirea azotului proteic cu hidrolizat de proteine (L-amino-acizi liberi sub formă cristalină). Sursa de glucide este reprezentată de glucoză și oligozaharide. Grăsimile sînt formate în majoritate din acizi grași esențiali. Vitaminele, electroliții și oligoelementele sînt în cantități corespunzătoare nevoilor recomandate. Alimentul trebuie să fie lichid, cu vîscozitate redusă, nevoluminos, cu gust plăcut. Absorbția principiilor nutritive se face în jejunul proximal. Absența substanțelor lest determină volumul redus al scaunului. Solicitarea funcțională a stomacului, pancreasului și căilor biliare este minimă. Flora colonică este redusă. Un exemplu de dietă elementară este preparatul „Vivonex" și „Vivonex HN" *(hight nitrogen)*. Produsul „Vivonex" se utilizează la începutul dietei elementare în concentrație de 8%, în cantitate de 50 ml/kg/zi, apoi în concentrație de 18%, pînă la 165—200 ml/kg/zi. La concentrația de 18% aportul proteic este de 1,36 g/100 ml (ca aminoacizi), osmolaritatea este de 367 mOsm/kg de apă, valoarea calorică, de 65 kcal/100 ml. În preparatul „Vivonex HN" aportul proteic este de 2—2,68 g/100 ml. Glucidele asigură 90% din valoarea calorică.

Scanned with OKEN Scanner

16.3.2. Tratament curativ

Conduita terapeutică în diareea intratabilă instalată se axează pe cîteva principii, impuse de tulburările digestive : *a)* determinarea și corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic ; *b)* asigurarea aportului proteinocaloric adecvat ; *c)* tratamentul anomaliilor metabolice și/sau a bolilor asociate.

Individualizarea metodei prin care se realizează primele două obiective, pe cale enterală sau parenterală, depinde de vîrsta copilului, de gradul de denutriție, clinică și biologică, de importanța și evoluția tulburărilor digestive și de existența manifestărilor infecțioase.

O scurtă perioadă de repaos digestiv este indicată în scopul observării efectului acesteia asupra debitului scaunelor. Persistența diareei apoase severe (peste 50 ml/kg/24 h), în absența unui aport oral, denotă o patogenie secretorie a diareei intratabile, situație mai greu de stăpînit terapeutic.

Pe de altă parte reluarea alimentației orale este necesară pentru menținerea integrității anatomice și funcționale a mucoasei intestinale.

În absența elementelor de prognostic sever se poate încerca o *nutriție enterală* asociată cu un aport complementar hidroelectrolitic și protido-caloric parenteral.

Realimentarea se face cu produse dietetice cu proteine hidrolizate, trigliceride cu lanț mediu de atomi de carbon și glucoză — polimer (Pregestimil), în cantități mici, realizînd un raport de 10 kcal/30 ml. Rezultate bune s-au obținut și prin folosirea unor formule de cazeină mixată cu glucoză, sucroză și ulei vegetal (McLean și col., 1980). (tabel 30).

Tabelul 30

Lăpturi artificiale
(Armengaud D., 1985)

Concentrație părți/100	Pregestimil	Nutramigen
	15	15
Proteine	1,9 g/100 ml Hidrolizat de cazeină	2,4 g/100 ml Hidrolizat de cazeină
Glucide	9,1 g/100 ml Amidon de tapioca + glucoză ; fără lactoză	9,7 g/100 ml Amidon de tapioca + zaharoză ; urme de lactoză
Lipide	2,7 g/100 ml ulei de porumb 40 părți/100 trigliceride cu lanț mediu	2,9 g/100 ml ulei de porumb fără trigliceride cu lanț mediu
Osmolaritate mOsm/kg	338	443
Na mg	32 mg/100	32 mg/100

Scanned with OKEN Scanner

În Clinica de Pediatrie I.O.M.C. — București, se folosește cu succes un amestec format din cazeină (obținută din laptele de vacă sau din lapte praf) bine spălată la jetul de apă pentru diminuarea urmelor de lactoză, resuspendată în apă de orez 3% și îmbogățită cu glucoză și fructoză (7%). După 7—10 zile se adaugă uleiul vegetal 0,5—3%.

Se recomandă ca osmolaritatea formulelor folosite să nu depășească 285 mOsm/kg de apă. Cantitatea administrată în cazul unei toleranțe bune poate să crească pînă la 200—250 ml/kg/zi. Toleranța produsului este apreciată după volumul scaunelor și nu după numărul lor. Monitorizarea hidrocarbonatelor introduse în formulă se face prin testarea pH-ului și a substanțelor reducătoare în scaun. Cînd lactoza este tolerată, s-au obținut rezultate bune prin realimentarea cu lapte uman.

În formele cu intoleranță la proteinele laptelui de vacă se înlocuiește cazeina cu carne de pasăre mixată.

Alimentația enterală poate fi administrată fracționat sau cu debit constant prin sondă nasogastrică.

Dacă sub acest tratament timp de 10—15 zile tulburările digestive se mențin sau se supraadaugă infecția se trece la nutriția parenterală.

Instituirea unei *nutriții parenterale* de la început este dictată de prezența unor manifestări cum sînt :

— tulburări digestive instalate din prima lună de viață, cu o durată de 1—2 luni ;

— deficit ponderal marcat, situat sub percentila 3, situație în care greutatea sugarului se situează sub cea avută la naștere ;

— prezența unui sindrom diareic holeriform, cu meteorism abdominal ;

— anomalii biologice, cu hipoproteinemie egală sau sub 4,5 g%, hipokalemie, sub 3 mEq/l, hiponatremie, sub 130 mEq/l (cu excreție renală scăzută de Na și K) ;

— prezența unei infecții severe, cu germeni izolați prin hemocultură, sau evocată de existența unei hiperleucocitoze sau a unei leucopenii, de constatarea unei trombocitopenii. În aceste situații se instituie perfuzia de vehiculare a antibioticelor ;

— starea de malnutriție cu diaree profuză în perioada repaosului digestiv cu pierderi pînă la 100—300 ml/kg/zi ;

— eșuarea tratamentului enteral cu o dietă elementară.

Nutriția parenterală se poate efectua pe cateter periferic sau central.

Întrucît majoritatea sugarilor cu diaree intratabilă severă au nevoi calorice mari (125—200 kcal/kg/zi) iar durata nutriției parenterale poate depăși o lună de zile (uneori mai multe luni) se recomandă în aceste cazuri folosirea *cateterului central în vena cavă*. Pe această cale se realizează un aport hidroelectrolitic de 110—200 ml apă/kg/24 h și de electroliți : Na = 2—15 mEq/(max. 30 mEq), K = 3—7 mEq. Aportul caloric de 80—120 kcal/kg este realizat cu glucoză, (20—25 g/kg, maximum 30 g). Necesarul proteic de 2,5—3,5 g (maximum 4 g) este adus prin soluții cu hidrolizate de cazeină. Aportul de lipide (Intralipid 10%) se face prin perfuzie venoasă periferică, 10 ml/kg la 6—8 zile. După 15 zile se suplimentează cu necesarul de vitamine și oligoelemente.

Scanned with OKEN Scanner

Nutriția periferică parenterală poate fi asigurată inițial cu o soluție de aminoacizi 2,5 g/kg (Travasol), dextroză 10 g/kg, apă 150 ml/kg și intralipid 2 g/kg. Acest amestec asigură 66 kcal/kg/zi. Se asociază electroliți, K, Na, Ca, P. Cantitatea de lichide poate fi majorată pînă la 200 ml/kg/24 h.

Utilizarea lipidelor poate fi temporizată în stările de denutriție severă în care lipoprotein-lipaza este scăzută. De asemenea, se evită folosirea lipidelor în caz de septicemie, trombocitopenie și suferință hepatică.

Reluarea alimentației se face progresiv. Se preferă alimentația orală cu debit constant întrucît în perioada alimentației parenterale se creează un nou echilibru metabolic, prin ștergerea ciclurilor nictemerale ale aporturilor energetice. Existența principiilor nutritive în tubul digestiv stimulează secrețiile gastrice, biliare și pancreatice și crește activitatea enzimelor enterocitare.

Alimentul cu care se face realimentarea trebuie să corespundă activităților reduse de digestie și absorbție. Se preferă dietele elementare în care fiecare principiu poate fi modificat independent.

Tratamentul cu antibiotice este justificat în cazurile cu infecții enterale și parenterale.

Cholestyamina a dat unele rezultate favorabile prin acțiunea chelatoare asupra acizilor biliari deconjugați. Folosirea loperamidei în doză mare (0,2—2 mg/kg/zi) pentru efectul antisecretor și de reducere a florei microbiene a dat rezultate încurajatoare (Cezaro J.P. și col., 1984).

În unele cazuri cu atrofie vilozitară totală și regenerare înceată, prednisonul a dat rezultate bune.

Suplimentarea cu fier, acid folic, vitamine liposolubile este necesară.

Introducerea unor preparate de lapte dietetice este posibilă după 4—6 săptămîni.

Diversificarea alimentației se tatonează după 10 săptămîni în medie (Ricour și col., 1977).

Prognosticul enterocolitei nespecifice s-a schimbat mult în ultimii ani prin aplicarea nutriției parenterale. Mortalitatea a scăzut de la 75—80% la 7—10%. Vindecarea se face, în medie, în timp de 4 luni de la debutul tulburărilor digestive. Toleranța la dizaharide se reface în 4—13 luni, în funcție de gradul de atrofie vilozitară. Prognosticul îndepărtat este influențat de susceptibilitatea crescută la boli. Recuperarea nutrițională începe în timpul tratamentului. Majoritatea copiilor vindecați se reîncadrează pe curbele normale de creștere.

16.4. Diareea intratabilă neonatală (Atrofia microvilozitară congenitală)

În 1982, Ginies J.L. și col. au descris o formă rară de diaree neonatală incoercibilă, persistentă după întreruperea alimentației și rezistentă la toate tentativele terapeutice. Boala are un caracter familial.

Manifestarea clinică constă în diaree severă, apărută din primele zile de viață, evocînd o anomalie congenitală de digestie și/sau absorbție.

Scanned with OKEN Scanner

Scaunele sînt compuse din apă, electroliți și mucus abundent, cîntărind pînă la 200—500 ml/zi. Volumul scaunelor a putut fi redus la jumătate numai după administrarea de somatostatină. Examenul bioptic al mucoasei intestinale arată la microscopia electronică o atrofie microvilozitară și prezența unor incluzii cu material PAS pozitiv. Activitatea hidrolazelor microvilozitare este normală. Se apreciază că prin leziunile descrise se realizează o permeabilitate vilozitară crescută față de normal, responsabilă de fuga incoercibilă de apă și electroliți către lumenul intestinal. Evoluția este fatală.

16.5. Hipoplazia congenitală și secundară a criptelor mucoasei intestinale

Descrisă ca o variantă a DIS, de către Davidson și col., (1978) boala se caracterizează prin diaree intratabilă, severă, manifestată de la naștere. Pe lîngă pierderile hidroelectrolitice care persistă și în timpul repaosului digestiv, se mai notează steatoree și malabsorbția glucidelor. Evoluția este severă, cu stare de deshidratare și acidoză, conducînd la deces (4 din 5 cazuri descrise). Biopsia intestinală arată atrofie vilozitară cu hipoplazie criptică, fără creșterea mitozelor și fără infiltrat inflamator în corion. Marginea în perie este absentă. În celulele epiteliale se constată incluzii asemănătoare lizozomilor. La baza acestor modificări ar sta o insuficiență de maturare a celulelor criptice. În cazurile urmărite de Lebenthal E. și col., 1981 (tratate prin nutriție parenterală) s-a constat la biopsiile seriate că anomalia histologică (hipoplazia criptică) persistă cîteva luni. Regenerarea mucoasei intestinale începe prin alungirea criptelor, urmată de formarea vilozităților care la început sînt acoperite cu un epiteliu mucipar, cu aspect de mucoasă colonică. Activitatea dizaharidazică este puternic deprimată. După refacerea mucoasei intestinale alimentația orală devine posibilă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ARMENGAUD — Lait de régime. La Rev. du Prat., 1985 : 610—612.
2. CEZARO J. P., BINGEN E., LAMBERT N., NAVARRO J. — Effet de la lopéramide sur la flore fécale chez les enfants atteints de diarrhées graves et prolongées. Pédiatrie, 1984 ; 4 : 322.
3. GINIES J. L., ARNAUD-BATTANDIER F., JOS J., DESJEUX J. F., TRIDADOU N., ZAMET P., SCHMITZ J., RICOUR C. — L'atrophie mircovilositaire, congénitale, une cause rare de diarrhée néonatale incoercible. Pédiatrie. La troisième reunion de gastro-enterologie pédiatrique et de nutrition. Lyon. Pédiatrie, 4, 1982.
4. GRAHAM G., KLEIN G., CORDANO A. — Nutritive value of elemental formula with reduced osmolality. Am. J. Dis. Child., 1979 ; 133 : 795.
5. HEUBI J., BALLISTERI W. F., PARTIN J. C. et al. — Refractory infantile diarrhea due to primary bile acid malabsorption. J. Pediatr., 1979, 94 : 546.
6. LEBENTHAL E. — Congenital and secondary crpt hypoplazia, in Textbook of Gastroenterologie and Nutrition, by E. Lebenthal Raven. Press, New York, 1981 : 994.

Scanned with OKEN Scanner

17. MALNUTRIȚIA ȘI DIAREEA

Constanța Iacob

Malnutriția și diareea sînt stări patologice frecvent asociate în patologia infantilă, cu puternic impact asupra vieții sugarului și copilului mic. Relația dintre cele două stări patologice este de potențare reciprocă, diareea determinînd o depleție nutrițională, iar malnutriția crescînd susceptibilitatea la infecția digestivă. Una din expresiile cele mai citate încă din perioada timpurie a Pediatriei este că: „sugarii devin marasmici *ex alimentatione* și mor *ex infectione*", infecția digestivă fiind pe primul plan (Kerpel-Fronius, 1983).

17.1. Diareea, cauză de malnutriție

Se consideră că incidența malnutriției în absența diareei este scăzută (Lebenthal E., 1983). O dietă carențată proteino-calorică nu duce în mod necesar la apariția malnutriției. De cele mai multe ori exteriorizarea acesteia este precedată de o infecție, cea mai periclitantă fiind gastroenterita. Efectele diareei asupra nutriției sugarului sînt enorme. Factorii prin care diareea acționează asupra nutriției sînt numeroși, dar indiferent de numărul lor, cea mai importantă consecință este scăderea ponderală (Mata și col., 1975), care este cu atît mai semnificativă cu cît boala infecțioasă este mai prelungită, sau are un caracter recurent.

17.1.1. Rolul agenților infecțioși

Importanța germenilor patogeni este variabilă în funcție de mecanismele prin care aceștia determină modificări funcționale, sau alterări histologice ale mucoasei intestinale, interferînd cu absorbția principiilor nutritive. În literatura de specialitate se subliniază o frecvență crescută a celor trei agenți clasici : E. Coli, Shigella, Salmonella, în producerea diareei din malnutriție. În această privință există diferențe statistice de la o țară la alta și diferențe legate de metodele de laborator folosite. Se crede că rolul E. coli în producerea diareelor trenante (diaree intratabilă) este în general subestimat, datorită sensibilității scăzute a coproculturilor în decelarea acestor germeni. În statistica lui Drucker și col., 1971, la examenul bacteriologic al fragmentelor intestinale provenite de la sugarii

decedați cu enterită și malnutriție, 17/28 cazuri (61%) au fost pozitive pentru E. coli. Numai 6/17 bolnavi avuseseră coproculturi pozitive în timpul vieții.

În etiologia diareei din malnutriție se mai citează stafilococul aureu și în împrejurări de scădere importantă a rezistenței organismului, germeni cotați ca „potențial" sau „nesigur" enteropatogeni, ca Pseudomonas, Klebsiella, Proteus morgani (Kerpel-Fronius, 1983).

Rolul giardiei în producerea diareei și agravarea malnutriției este de asemenea cunoscut (Anderson C. — 1975, Lebenthal E. — 1981, Silverman J. — 1983), ca acționînd prin acoperirea unor segmente importante din suprafața absorbtivă.

În gastroenteritele virale (rotavirusuri, ECHO, adenovirusuri), leziunile citotoxice și afinitatea pentru lactază (lactaza ar reprezenta un receptor pentru unele virusuri), generează modificări structurale ale mucoasei și alterări ale chimului intestinal, contribuind la pierderile calorice crescute, cu impact asupra homeostaziei nutriționale.

Rolul agenților infecțioși digestivi în determinarea malnutriției este ilustrat și de variațiile sezoniere ale incidenței malnutriției în funcție de epidemiile de diaree din unele zone geografice, prin contaminarea apei în sezonul ploios (Lebenthal E., 1981).

17.1.2. Rolul condițiilor sanitare de mediu

Un element subliniat în cercetări cu caracter populațional este rolul condiției sanitare a mediului înconjurător în apariția diareei în relație cu malnutriția. Printr-un studiu efectuat în rezervația indiană din Brazilia s-a dovedit că în condiții primitive de viață, malnutriția constituie o problemă minoră, la aceasta contribuind folosirea alimentației naturale în primul an de viață, consumul rațional de alimente (cereale, fructe, legume, pește) și epurarea naturală a contaminării fecale a solului prin rîul Amazon (Fagundes-Neto U. și col., 1980) Incidența diareei a fost scăzută, iar malnutriția extrem de rar întîlnită. Urmărirea prospectivă pe o durată de trei ani a evoluției copiilor a arătat o dezvoltare normală, cu indicatori antropometrici corespunzători vîrstei. În cazul familiilor care migrau către periferia centrelor urbane, incidența diareei și în consecință a malnutriției severe a crescut semnificativ. Aceste manifestări au fost corelate cu poluarea mediului ambiant, abandonarea tradițiilor culturale, folosirea formulelor diluate de lapte în alimnetația sugarilor mici și imitarea modelului de viață urban, fără a beneficia de facilitățile societății industrializate.

Se poate concluziona că diareea cu caracter recurent sau cronic, de natură infecțioasă influențează direct status-ul nutrițional, prin : *a)* scăderea aportului alimentar, condiționat de anorexie ; *b)* malabsorbția intestinală determinată de reducerea timpului de contact al principiilor nutritive cu suprafața mucoasei intestinale, precum și de alterările morfofuncționale determinate de agresiunea toxinelor și/sau a germenilor patogeni și (nu în ultimul rînd) prin ; *c)* pierderile proteice (enteropatie ex-

Scanned with OKEN Scanner

sudativă) și calorice din cursul diareei. În evoluție se produce o reducere a fondului comun de principii nutritive, în special de săruri minerale și oligoelemente (Fe, Zn, Mg) care agravează malnutriția.

17.2. Diareea, consecință a malnutriției

Malnutriția nu rezultă numai din simplul deficit proteino-caloric ci din interacțiunea acestuia cu numeroase procese complexe, ca infecția, diareea, alimentația hiperosmolară, *stress*-ul psiho-social etc. În același timp, malnutriția creează condiții pentru apariția și perpetuarea diareei prin atrofia intestinală pe care o produce și prin scăderea capacității de apărare a organismului.

17.2.1. Modificările morfologice și funcționale ale mucoasei intestinale în malnutriție

Alterările mucoasei intestinale sînt de ordin histologic, enzimatic, metabolic și imunologic.

17.2.1.1. *Leziunile histologice*

Sînt variabile, interesînd în general toate componentele mucoasei intestinale. Ele se corelează, în formele severe, cu tipul etiopatogenic care a generat tulburarea homeostaziei nutriționale (Bruhser și col., 1966). În marasm, grosimea mucoasei intestinale este mult redusă (atrofie). Indexul mitotic este scăzut, dovedind importanța *aportului energetic* în menținerea ratei de înnoire celulară (Schneider și Viteri, 1972). În malnutriția proteică severă (kwashiorkor), grosimea mucoasei intestinale poate fi normală sau ușor subțiată, dar vilozitățile intestinale sînt turtite pînă la atrofie totală, asemănătoare celei din celiachie. În corion se constată un infiltrat limfocitar bogat (Heyman și col., 1984). La baza acestor leziuni se află defectul de sinteză proteică și enzimatică (furnizare insuficientă de aminoacizi) și defectul caloric. În aceste condiții funcțiile de digestie și absorbție se reduc semnificativ (Cohen și col. 1962). Se creează astfel terenul favorabil grefării infecției digestive cu apariția diareei. La manifestarea acesteia contribuie și reducerea activității dizaharidazice din marginea în perie a mucoasei intestinale. Într-un studiu efectuat pe 24 de copii cu enterită cronică și malnutriție, Römer H și col. (1983) au considerat că deficitul dizaharidazic era prezent la 24% din bolnavii cu MPC gr. I, la 29% din cei cu MPC gr. II și la peste 40% în cazul MPC gr. III. Cea mai scăzută a fost activitatea lactazică (chiar și în formele ușoare de malnutriție). Maltaza și sueraza au fost reduse numai în MPC gr. II și III. Aceste cercetări confirmă rezultatele a numeroase studii care atestă severitatea leziunilor intestinale.

În ultimii ani, cercetările de *microscopie electronică* au lărgit aria de cunoaștere a tulburărilor funcționale ale epiteliului absorbtiv din malnutriție.

Scanned with OKEN Scanner

17.2.1.2. *Alterări ale organitelor celulare*

Prin studii experimentale (la șobolan) s-a determinat morfometric existența a numeroase modificări ca : *a)* sinteză redusă a membranei plasmice a microvililor ; *b)* tulburarea transportului sau receptorilor de suprafață ; *c)* alterarea integrității joncțiunilor strînse intercelulare ; *d)* defecte de producere a enzimelor microsomale ; *e)* perturbarea *turnover*-ului și a permeabilității de membrană. Un aspect subliniat în malnutriția severă este scurtarea și fuziunea bigeminată a microvililor (cîte doi microvili uniți bazal), care reduce suprafața absorbtivă pînă la 50%. De remarcat că, volumul de țesut ocupat de enterocitele mature este normal în jejun și scăzut în porțiunile distale ale intestinului. Acest fenomen curios a fost pus pe seama „protejării" jejunului proximal, prin poziția topografic preferențială față de aportul alimentar, care asigură principiile necesare sintezelor celulare (Teichberg S., 1982). Tot experimental s-a observat că joncțiunile strînse, care în mod normal realizează o centură în jurul regiunii apicale a enterocitelor, împiedicînd pătrunderea principiilor nutritive pe cale paracelulară (Worthington B.S., 1974), sînt alterate prin expunerea, pe termen scurt, a mucoasei intestinale la acțiunea sărurilor biliare deconjugate (Fagundes-Neto U. și col., 1981). Activitatea lizozomilor este crescută în malnutriție. Prin intermediul enzimelor sale (lipaze, nucleaze, hidrolaze glicoproteice, proteaze), lizozomii sechestrează și degradează organitele celulare (mitocondria, ribozomii, reticulul endoplasmic), cu eliberarea de molecule mici, utilizate în procesul de furnizare a energiei pe cale endogenă (calea autofagiei). Acest proces este mai accentuat în mușchiul scheletic și miocard (degradarea miofibrilelor și eliberare de energie prin atrofie musculară) și mai puțin semnificativ în intestinul subțire din cauza contactului imediat al acestui organ cu principiile nutritive (Teichberg S. și col., 1982).

Supraadăugarea infecției în malnutriție agravează modificările organitelor celulare. O parte din aminoacizii necesari menținerii unei stări de echilibru nutrițional sînt folosiți în procesele de apărare (sinteza reactanților de fază acută, a imunoglobulinelor). Ratele metabolice mai crescute în infecție și stimulii hormonali accentuează depleția și reduc disponibilitatea aportului nutritiv, și așa redus. În aceste condiții grefarea infecției digestive se produce cu prioritate.

17.2.2. Poluarea bacteriană a inetstinului subțire

Alterarea condițiilor normale din lumenul intestinal în timpul malnutriției este posibilă sub acțiunea a numeroși factori, capabili să favorizeze sau să determine diareea. Unii din aceștia țin de mediul înconjurător, alții de particularitățile gazdei.

17.2.2.1. *Factori ce țin de mediul înconjurător*

O condiție favorizantă pentru contaminarea bacteriană a intestinului copiilor cu malnutriție o reprezintă expunerea acestora la „fecalism" (Mata L.J., 1971, Wapnir R.A., 1982), adică de ingestia unor cantități mari

Scanned with OKEN Scanner

de bacterii colonice, care proliferează în mediul înconjurător lipsit de igienă. Astfel, bacteriile ce populează conținutul duodeno-jejunal al copiilor cu malnutriție severă pot avea o dublă proveniență : *a) exogenă,* sau *descendentă,* rezultată din traversarea barierei chimice gastrice, la adăpostul particulelor alimentare ; *b) endogenă sau ascendentă,* prin contaminarea porțiunilor superioare ale intestinului subțire cu germeni din colon, inclusiv Candida și bacterii anaerobe, în cazurile cu diaree.

Înainte de a produce infecția digestivă este necesar ca bacteriile să prolifereze, patogenitatea lor exercitîndu-se numai cînd numărul de germeni este excesiv. Chiar enteropatogenii clasici nu induc boala diareică dacă sînt în doze mici. Limita inferioară a dozei efective pentru patogenitate este de 10^1 pentru Shigella, 10^5 pentru Salmonella și 10^8 pentru E. coli și V. holeric. (Lifshitz F.). Prin intubație jejunală la 25 copii cu malnutriție, Heyworth și Brown (1975) au găsit peste 10^5 germeni/ml la 22 din cazuri, dintre care 17 aveau diaree cronică. Principalele microorganisme găsite au fost E. coli, Enterococi, Klebsiella. Pseudomonas și Candida. Poluarea bacteriană a jejunului determină și alterări structurale ale mucoasei intestinale, alterarea transportului de membrană și creșterea permeabilității pentru macromolecule și virusuri. Acționînd asupra substratului alimentar și asupra secrețiilor digestive, bacteriile metabolic active generează substanțe agresive pentru mucoasa intestinală. Unii germeni acționează competitiv la nivelul spațiilor de absorbție a principiilor nutritive, intensificînd malabsorbția generată de malnutriție și diaree.

17.2.2.2. *Factori ce țin de organismul gazdă*

— *Vîrsta.* Cu cît vîrsta copilului cu malnutriție este mai mică, cu atît posibilitățile de infecție digestivă sînt mai mari, permeabilitatea mucoasei fiind crescută față de macromolecule și apărarea locală mai scăzută.

— *Tratamentele cu antibiotice* pe cale bucală favorizează dezvoltarea infecțiilor enterice cu germeni selecționați, rezistenți la tratament. Perturbarea ecosistemului bacterian elimină efectul puternic homeostatic al florei saprofite.

— *Scăderea acidității gastrice,* întîlnită în malnutriție, face ca microorganismele să treacă ușor în intestin și prin multiplicare să producă boala.

— *Reducerea tonicității musculare* și a *motilității intestinale* creează condiții de stază, prielnice înmulțirii și ascensionării germenilor în jejunul superior, producînd diaree.

— *Reducerea imunității locale* prin sinteză scăzută de IgA permite aderența microorganismelor la mucoasă. Scăderea capacității fungicide în malnutriție permite multiplicarea Candidei (Tuck și col., 1979).

— *Susceptibilitatea intestinală la agresiuni infecțioase* este mărită sub efectul *acizilor biliari deconjugați* (rezultați sub acțiunea bacteriilor).

Produsă prin acțiunea sinergică a factorilor exogeni și endogeni, diareea accentuează depleția nutrițională și agravează malnutriția. Ciclul infecție-diaree-malnutriție este întreținut pe plan morfologic de leziunile intestinale și pe plan fiziopatologic de sindromul de malabsorbție *(fig. 75).*

Scanned with OKEN Scanner

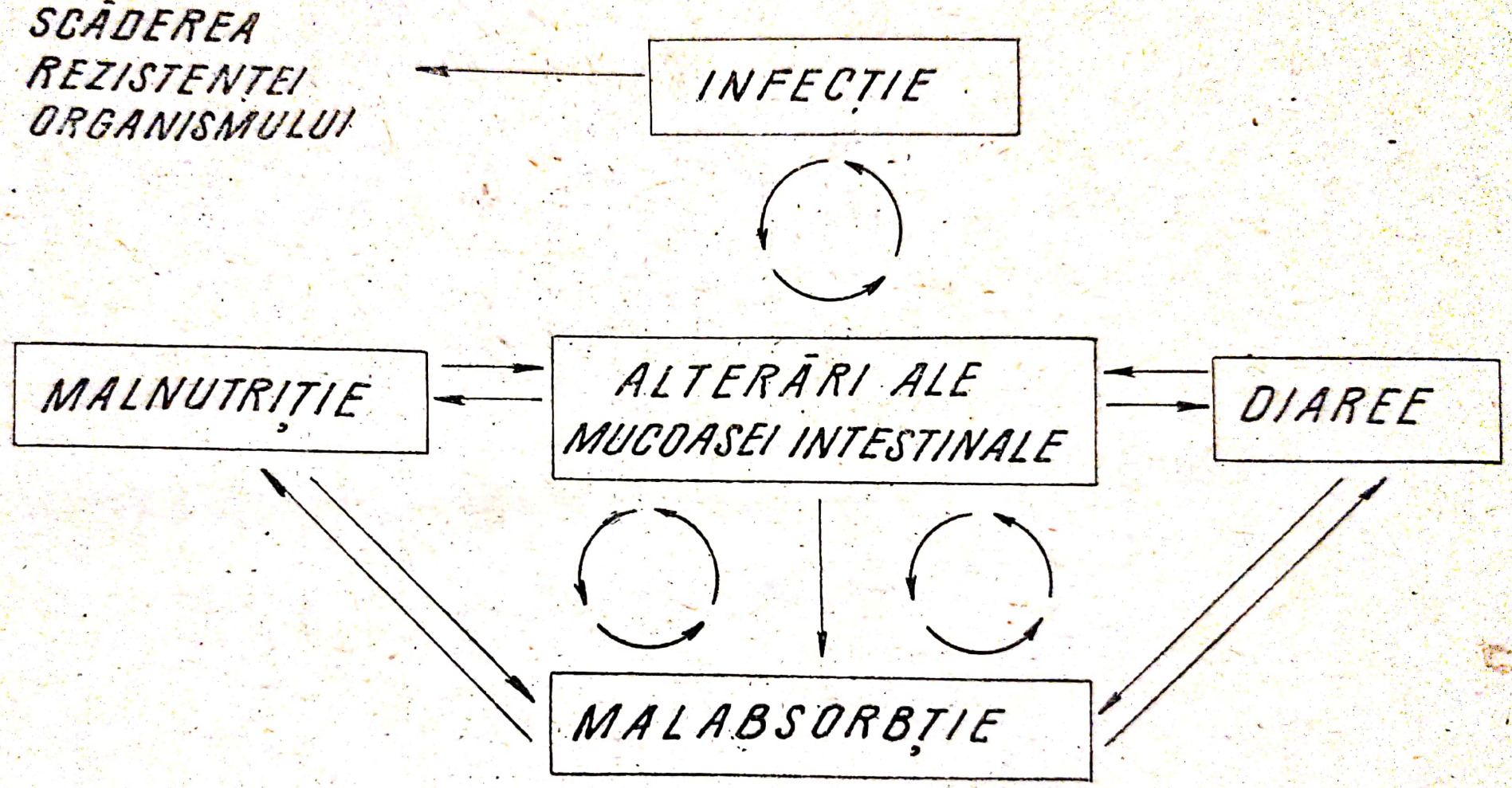


Fig. 75 — Interacțiunea dintre infecție, diaree și malnutriție. În relația malnutriție - diaree, leziunile mucoasei intestinale determină perpetuarea celor două stări, prin intermediul malabsorbției.

Scanned with OKEN Scanner

17.3. Sindromul de malabsorbție în malnutriție

Ca urmare a reducerii semnificative a suprafeței absorbtive, în malnutriție există de regulă un sindrom de malabsorbție, chiar în afara unei diaree evidente (Fima Lifshitz, 1982). Grefarea infecției și apariția diareei multiplică enorm condițiile de malabsorbție a prncipiilor nutritive.

17.3.1. Malabsorbția proteinelor

Deși degradarea proteică, măsurată intratisular pe fragmente de mucoasă jejunală cu malnutriție severă nu a fost găsită alterată (Heiman m., 1984) malabsorbția proteinelor din sucul duodenal a fost demonstrată. Într-un studiu efectuat la 60 de copii cu marasm fără diaree, Mehta H.C. și col., (1984) au constatat o concentrație scăzută de prolină în ser, după absorbția cazeinatului de calciu. La aceasta se adaugă reducerea absorbției azotului endogen, pierderea potențială de celule și de proteine prin turnoverul activ al mucoasei intestinale din malnutriție și exorbția proteică în cadrul enteropatiei exsudative, generată de leziunile mucoasei. Malasimilația proteică se resimte și în sinteza enzimelor digestive și pancreatice. Deficitul de tripsină a fost semnalat la malnutriții cu diaree cronică (Greene și col., 1975). Transportul aminoacizilor neutri ar fi redus în malnutriție (Alvarado F., 1966) prin alterarea unui cărăuș comun cu al glucozei (Lis M.T., 1972).

17.3.2. Malabsorbția grăsimilor

Reducerea absorbției grăsimilor în marasm și mai ales în malnutriția proteică a fost dovedită prin numeroase cercetări (Holemans K., 1955, Underwood B.A., 1967). Se știe că pierderea de grăsimi se face predominant sub formă de acizi grași saturați, cei polinesaturați avînd o solubilitate mai mare în micele și prin aceasta fiind mai bine absorbiți.

Modificarea compoziției chimului intestinal, prin deconjugarea sărurilor biliare sub acțiunea agenților microbieni metabolic activi, constituie o cale recunoscută de pierdere a lipidelor. Cînd raportul acizilor biliari conjugați/acizi biliari neconjugați scade sub 5/1, concentrația micelară critică, necesară solubilizării și absorbției lipidelor, devine ineficientă (Wapnir R.A., 1982). În malnutriție, nivelul acizilor biliari deconjugați se corelează semnificativ pozitiv cu numărul de bacterii din jejunul superior (Mehta H.C., 1984). La malabsorbția lipidelor mai contribuie și reducerea lipazei pancreatice (în cadrul sintezelor proteice scăzute).

17.3.3. Malabsorbția hidrocarbonatelor

Diareea cu intoleranță la dizaharide este un sindrom bine cunoscut în malnutriția severă, determinat de reducerea echipamentului enzimatic dizaharidazic prin atrofia mucoasei intestinale. În statistica lui Kenpel-

Scanned with OKEN Scanner

Fronius (1966), din 25 sugari cu malnutriție severă, prezentau intoleranță la lactoză toți bolnavii cu malnutriție proteică și 30% din cei cu marasm. Intoleranța la dizaharide a fost corelată cu proliferarea intestinală a florei nespecifice (Klebsiella, E. coli nepatogen, enterococi, Pseudomonas), în cele 50 de cazuri cu malnutriție studiate de Coello-Ramirez și col., 1972). Acest fapt se explică prin următoarea succesiune de evenimente : *a)* ascensionarea și multiplicarea germenilor în porțiunile superioare ale intestinului subțire ; *b)* alterarea absorbției glucidelor ; *c)* catabolismul bacterian al hidrocarbonatelor neabsorbite ; *d)* fermentația glucidelor și apariția diareei osmotice.

În cazul infecțiilor digestive cu rotavirusuri se produc modificări morfologice în jejun, ca urmare a invadării enterocitelor. Se pare că rotavirusurile agresionează cu predilecție stratul de mucoasă intestinală cu activitate lactazică bogată. S-a postulat că lactaza ar funcționa ca receptor pentru virusurile enterale (Holmes și col., 1976), explicînd frecvența crescută a enteritei virale cu intoleranță la lactoză (Lifshitz F., 1978). După Lebenthal E. (1981), severitatea diareei în malnutriție se corelează mai mult cu anomaliile de absorbție a glucidelor decît cu infecția digestivă. Uneori există o toleranță „cu prag" ceea ce permite tolerarea unor formule cu cantități pînă la 4 g lactoză/100 ml (Prinsloo, 1969).

Intoleranța la monozaharide (glucoză) a fost raportată cu o frecvență între 3% (Huschhorn, 1977) și 16%, în cazurile în care tratamentul a fost temporizat 2—3 săptămîni (Lebenthal E., 1981). Malabsorbția glucozei este crescută cînd malnutriția evoluează cu deshidratare și hipotermie (Kerpel-Fronius, 1955).

17.3.4. Malabsorbția vitaminelor și oligoelementelor

Perturbarea formării sărurilor biliare, a sintezei colesterolului și lipazei pancreatice, în prezența unui aport scăzut de grăsimi, împiedică absorbția activă a vitaminelor liposolubile (A, D, E, K), naturale și sintetice (Schmith F.R. și col., 1973, De Luca H.F., 1976). Absorbția vitaminelor hidrosolubile, a mineralelor și ionilor este puțin influențată în malnutriția severă, cu excepția vitaminei B_{12} în legătură cu deficitul proteic (unica sursă de vitamină B_{12} fiind proteinele de natură animală), cu leziunile epiteliului ileal și cu multiplicarea bacteriană (consumatoare de B_{12}).

Intensitatea procesului de malabsorbție intestinală în malnutriție este direct proporțional cu severitatea leziunilor epiteliului absorbtiv. Într-un studiu cuprinzînd 30 de sugari cu malnutriție de diferite grade (I.O.M.C.-Buc., 1983) s-a putut constata existența sindromului de malabsorbție, verificat prin testul la D-xyloză la 43% din cazuri. A existat o corelație pozitivă între valorile sub 25 mg% ale xylozemiei la 1 oră și gravitatea leziunilor histologice ($r = 0{,}92$). Testul la D-xyloză pozitiv s-a corelat în același sens și cu severitatea malnutriției ($r = 0{,}88$) *(fig. 76)*.

Scanned with OKEN Scanner

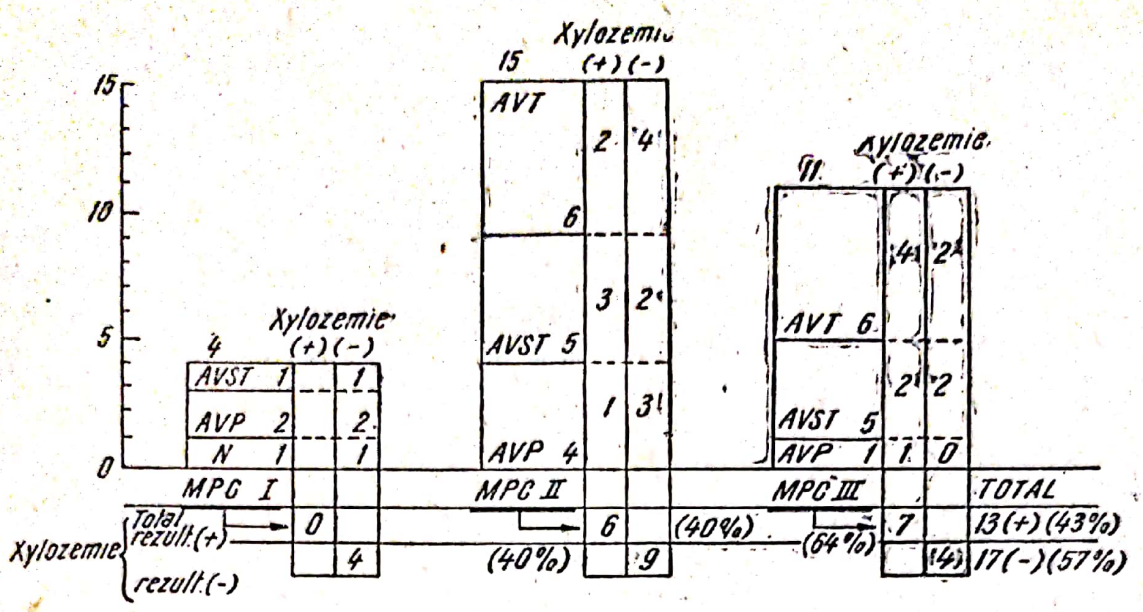


Fig. 76 — Corelația dintre gravitatea malnutriției și testul la D-xyloză. Relația semnificativ pozitivă între severitatea malnutriției și testul la D-xyloză patologic (r=0,88), și între atrofia vilozitară severă (AVT) și testul la D-xyloză patologic (r=0,92)

17.4. Principii de tratament în malnutriția cu diaree

În timpul episoadelor diareice aportul de principii nutritive recomandat în malnutriție suferă remanieri dictate de scăderea apetitului, accentuarea malabsorbției și creșterea ratei pierderilor digestive.

Principalele obiective ale tratamentului sînt oprirea diareei, corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice și instituirea unei diete cu principii ușor digerabile și asimilabile. Acoperirea pierderilor și nevoilor hidroelectrolitice de bază se face pe cale orală (ceai cu Gesol), în absența șocului și hipovolemiei (care impun rehidratarea endovenoasă). Pentru evitarea autofagiei se recomandă ca reluarea alimentației să se facă după 6—8 ore și chiar după 2—4 ore (Wandee Varavithya, 1983) de la instituirea tratamentului. În malnutriția de gr. II și III se folosesc preparate dietetice terapeutice parțial degresate și parțial sau total delactozate. Uneori, toleranța digestivă extrem de scăzută impune utilizarea unor formule elementare, cu monoprincipii. După normalizarea scaunelor, tratamentul dietetic se confundă cu tratamentul recuperator al malnutriției, prin care se urmărește reechilibrarea metabolică și reluarea procesului de creștere. Acest deziderat se obține, în general, după o perioadă variabilă de timp (4—6 săptămîni). Toleranța digestivă se reface treptat, la început pentru rația nutritivă de întreținere și apoi pentru rația proteino-calorică optimă a procesului de creștere.

Rația optimă de proteine pentru recuperarea malnutriției de gradul II și III este de 4,5–5 g/kg/zi (Suskind, 1981). Cantități mai mari de 6 g proteine/kg depășesc pragul de încorporare celulară (Fomon, 1979), determină modificări metabolice dăunătoare homeostaziei nutriționale și

interferează cu procesul de creștere. Printre perturbările metabolice produse de regimul hiperproteic se descriu : — *hiperamoniemia*, prin suprasolicitarea și/sau depășirea capacității funcționale hepatice în metabolismul proteic, — *retenția azotată*, prin creșterea sintezei de uree în etape metabolice succesive și incapacitatea renală de a o elimina (funcție de concentrare incompetentă), — *acidoza metabolică*, prin acumularea de radicali acizi, secundară degradării incomplete a aminoacizilor și competenței scăzute de tamponare renală, și — *starea de deshidratare*, indusă de eliminarea renală a deșeurilor azotate într-o cantitate crescută de apă, dirijată adaptativ din spațiile extracelulare către rinichi. Într-un studiu efectuat în I.O.M.C.-București (1984) pe un număr de 50 de sugari cu malnutriție proteino-calorică de gr. II și III, cu vîrsta cuprinsă între 1 lună și 2 ani s-a putut constata că recuperarea ponderală, ca parametru obiectiv al sintezelor celulare, s-a corelat semnificativ pozitiv cu un aport alimentar de proteine între 4—4,5 g/kg/zi (aport optim, 4 g/kg/zi) *(fig. 77)*.

Energia necesară procesului de creștere, ca parte a aportului energetic total, evaluată prin numeroase studii pe baza analizei de regresie a cîștigului ponderal în raport cu aportul energetic (Waterlow, Ashworth, Kerr, Spady) este apreciată ca fiind de 4,4 kcal/1 g de țesut nou (3,3 kcal ca energie de depunere și 1,1 kcal ca energie necesară oxidării, în procesul de sinteză). Convertit în nevoi calorice pentru recuperarea malnutriției care să acopere cheltuielile de întreținere, activitatea fizică și procesul de creștere accelerat, această energie echivalează cu 150—200 kcal/kg/zi în marasm și 135—150 kcal/kg/zi în malnutriția proteică. Rezultă că rata de creștere ponderală în recuperarea malnutriției este strîns legată de aportul energetic înalt, în relație cu un aport proteic adecvat. În această ecuație raportul proteino-caloric optim este de 1 g de proteine

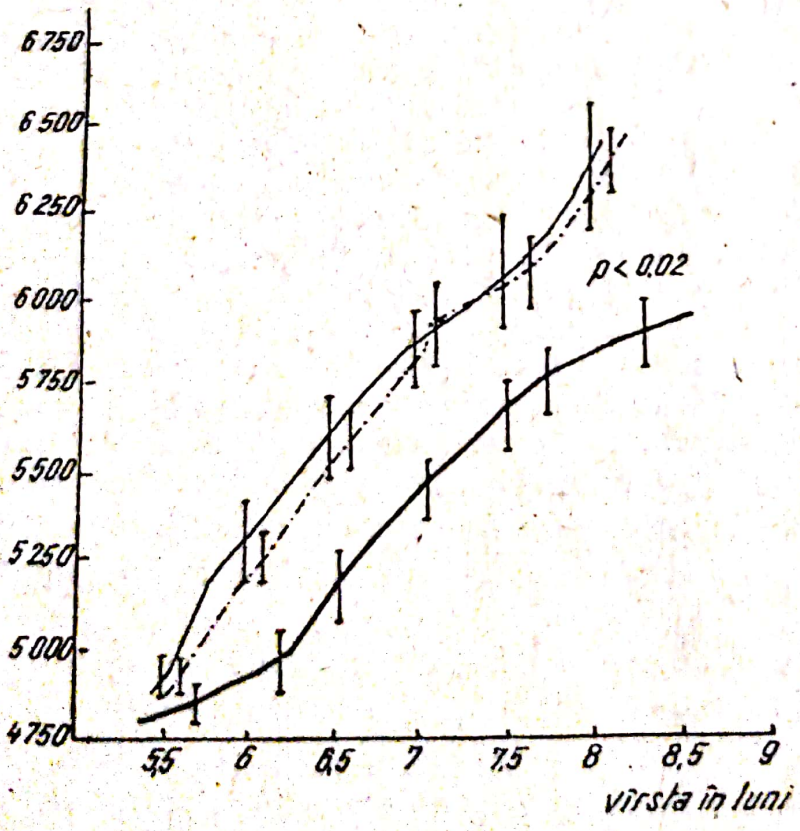


Fig. 77 — Curba de creștere ponderală în malnutriție, în funcție de rația proteică (I.O.M.C. — București)
—— 4,5 g/kg/24 ore ;
-.-.- 5 g/kg/24 ore,
—— 6 g/kg/24 ore

Scanned with OKEN Scanner

pentru 35—40 kcal. Realizarea acestei cerințe se face prin folosirea unor preparate dietetice terapeutice adaptate particularităților metabolice și de toleranță digestivă individuale. În alegerea acestor preparate se ține seama de compoziția lor în principii nutritive. *Proteinele* este necesar să aibă o valoare biologică înaltă (pe cît posibil) asemănătoare celei din laptele uman). O concentrație de 2,8 g/100 ml de preparat dietetic este considerată optimă. Conținutul de *grăsimi* în general, și de grăsimi saturate, în special, trebuie să fie redus. Trigliceridele cu lanț mediu de atomi de carbon, recomandate în proporție de 40—50% din grăsimile totale (se absorb imediat) au indicație majoră numai în cazurile cu steatoree. Ele nu reprezintă o sursă de acizi grași polinesaturați și determină prin molecula mică, o osmolaritate crescută în lumenul intestinal. Ca sursă de lipide și de calorii se folosește cu succes uleiul vegetal (floarea soarelui, soia) adăugat în preparatele dietetice pînă la o concentrație de 1—3%. În primele etape ale tratamentului recuperator se recomandă utilizarea formulelor parțial sau total delactozate. Hidrocarbonatul de bază este *glucoza*. Cantitățile mari de glucoză (concentrații peste 10% în compoziția preparatului dietetic) pot determina o osmolaritate crescută (*stress* osmolar cu diaree apoasă). Pentru evitarea acestui pericol s-au folosit cu succes formule cuprinzînd amestecuri în părți egale de glucoză, sucroză și dextrin-maltoză (Wandee Varavitha, 1983). De asemenea, există tendința de înlocuire a glucozei cu polimeri de glucoză (5—100 reziduuri unite prin legături alfa 1,4 glucozidice). Avînd osmolaritate mai mică, la o densitate calorică egală cu a glucozei, polimerii de glucoză pot fi hidrolizați de amilaza salivară și de glucoamilază, enzimă situată în marginea în perie, avînd o rezistență crescută la injuriile mucoasei intestinale.

Printre preparatele dietetice terapeutice folosite cu rezultate bune în malnutriția cu diaree se enumeră Pregestimilul, Nutramigenul (cu rezerva unei osmolarități crescute), Dispacidul, Al 110, Humana H., Robolactul și preparatele românești : Acidolactul, Gluvilactul 0, Dispeptolactul, Lactofortul, Laptele parțial delactozat (Tabel 31).

În formele clinice cu toleranță digestivă prăbușită este necesară, în stadiile de început, folosirea unor diete elementare, compuse din proteine (cazeină sau carne de pasăre) mixate într-o cantitate de apă (sau mucilagiu de orez 3%, sau supă de morcovi 50%) împreună cu glucoză, fructoză (ambele realizînd 5—7% din aportul caloric total) și ulei vegetal (1—3%). În unele cazuri cu acest regim se menține un tranzit accelerat cu mici pierderi de lichide (scaun normal cu halou apos), prin reflex gastrocolic.

Aportul zilnic de vitamine lipo- și hidrosolubile, de săruri minerale (Na = 2 mEq/kg/zi, K = 3—5 mEq/kg/zi) și de oligoelemente (Zn, Cu, Mg) trebuie asigurat. Tratamentul carențelor asociate (anemie, rahitism) și al parazitozelor (Giardia) care favorizează și întreține diareea se fac sistematic.

În enteropatiile severe se impune alimentația prin sondă naso-gastrică, sau alimentația continuă pe sondă jejunală.

Scanned with OKEN Scanner

pentru 35—40 kcal. Realizarea acestei cerințe se face prin folosirea unor preparate dietetice terapeutice adaptate particularităților metabolice și de toleranță digestivă individuale. În alegerea acestor preparate se ține seama de compoziția lor în principii nutritive. *Proteinele* este necesar să aibă o valoare biologică înaltă (pe cît posibil) asemănătoare celei din laptele uman). O concentrație de 2,8 g/100 ml de preparat dietetic este considerată optimă. Conținutul de *grăsimi* în general, și de grăsimi saturate, în special, trebuie să fie redus. Trigliceridele cu lanț mediu de atomi de carbon, recomandate în proporție de 40—50% din grăsimile totale (se absorb imediat) au indicație majoră numai în cazurile cu steatoree. Ele nu reprezintă o sursă de acizi grași polinesaturați și determină prin molecula mică, o osmolaritate crescută în lumenul intestinal. Ca sursă de lipide și de calorii se folosește cu succes uleiul vegetal (floarea soarelui, soia) adăugat în preparatele dietetice pînă la o concentrație de 1—3%. În primele etape ale tratamentului recuperator se recomandă utilizarea formulelor parțial sau total delactozate. Hidrocarbonatul de bază este *glucoza*. Cantitățile mari de glucoză (concentrații peste 10% în compoziția preparatului dietetic) pot determina o osmolaritate crescută *(stress* osmolar cu diaree apoasă). Pentru evitarea acestui pericol s-au folosit cu succes formule cuprinzînd amestecuri în părți egale de glucoză, sucroză și dextrin-maltoză (Wandee Varavitha, 1983). De asemenea, există tendința de înlocuire a glucozei cu polimeri de glucoză (5—100 reziduuri unite prin legături alfa 1,4 glucozidice). Avînd osmolaritate mai mică, la o densitate calorică egală cu a glucozei, polimerii de glucoză pot fi hidrolizați de amilaza salivară și de glucoamilază, enzimă situată în marginea în perie, avînd o rezistență crescută la injuriile mucoasei intestinale.

Printre preparatele dietetice terapeutice folosite cu rezultate bune în malnutriția cu diaree se enumeră Pregestimilul, Nutramigenul (cu rezerva unei osmolarități crescute), Dispacidul, Al 110, Humana H., Robolactul și preparatele românești : Acidolactul, Gluvilactul 0, Dispeptolactul, Lactofortul, Laptele parțial delactozat (Tabel 31).

În formele clinice cu toleranță digestivă prăbușită este necesară, în stadiile de început, folosirea unor diete elementare, compuse din proteine (cazeină sau carne de pasăre) mixate într-o cantitate de apă (sau mucilagiu de orez 3%, sau supă de morcovi 50%) împreună cu glucoză, fructoză (ambele realizînd 5—7% din aportul caloric total) și ulei vegetal (1—3%). În unele cazuri cu acest regim se menține un tranzit accelerat cu mici pierderi de lichide (scaun normal cu halou apos), prin reflex gastrocolic.

Aportul zilnic de vitamine lipo- și hidrosolubile, de săruri minerale (Na = 2 mEq/kg/zi, K = 3—5 mEq/kg/zi) și de oligoelemente (Zn, Cu, Mg) trebuie asigurat. Tratamentul carențelor asociate (anemie, rahitism) și al parazitozelor (Giardia) care favorizează și întrețin diareea se fac sistematic.

În enteropatiile severe se impune alimentația prin sondă naso-gastrică, sau alimentația continuă pe sondă jejunală.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 31

Preparate dietetice terapeutice recomandate în recuperarea MPC II—III
Compoziţie g/100 ml

	Proteine	Lipide	HC	Lactoză	Zahăr	Glucoză	Dextrin maltoză	Sărurl minerale	Valoare calorică kcal/100 ml
I. *Preparate industriale*									
Parţial degresate şi acidulate									
— Acidolact 12% + 5% dextroză (R)*	3	1,5	10,6	2,6	—	5	3	0,5	74
Parţial degresate cu aduos de HC									
— Humana H 14%	2,4	1,4		1,1	—			0,7	60
— Robolact 15%	2,2	1,5	9	3,7	1,3		5	0,6	63,5
— Gluvilact O 15% (R)	2,4	0,63	9	2,2	5		1,8 amidon		63,5
Parţial şi total delactozate									
— Dispeptolact 12% (R)	3,2	2,8	4,7	1,5	—		3,2	0,5	60
— Lactofort 15% (R)	4	2,2	7,8	0	3	3	1,8		63
— Lapte parţial delactozat 12,5% (R)	2,8	3		0,5		5		0,8	60
II. *Preparate prin metode culinare folosite în I.O.M.C.-Bucureşti*						Glucoză + galactoză			
— Cazeină resuspendată în MO 3% sau SM 50% + 5—7% (glucoză) („lapte albuminos")	2,5	urme	urme			5—(7)			42
— Mixtură de cazeină, glucoză, fructoză, ulei vegetal, supă morcovi									
— Carne mixată resuspendată în supă de morcovi, glucoză, ulei vegetal									

Legenda: (R)* = româneşe
HC = hidrocarbonate
MO = mucilagiu de orez
SM = supă de morcovi

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ASCHWORTH A. — Practical aspects of dietary management during rehabilitation from severe P.E.M. J. Hum. Nutr., 1980, 34, 360—369.
2. BARLTROP D., COCKBURN F., WARTON B. A., ARNEIL G. C. — Nutrition and Nutritional Disorders, in Textbook of Paediatrics, Forfar O. J. Arneil Gavin. Second Ed. Churchill Livingstone, 1978, 1 109—1 144.
3. BEHRMAN E. R. VAUGHAN C. V. — Malnutrution, in Nelson Textbook of Pediatrics. Twelfth ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia, 1983 : 165—169.
4. BERANT MOSHE, ALON URI — Elemental Diet in Pediatric nutrition by Fima Lifshitz 1982 ; 6 : 87—96.
5. CHANDRA R. K. — Nutrition and Immunity in Pediatric Nutrition, by Fima Lifshitz, 1982 ; 19 : 317—324.
6. HEYMAN M., BOUDRAA G., LARRUT S. et al. — Macromolecular transport in jejunal mucoasa of children with severe malnutrition : a quantitative study. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 1984, 3, 357—363.
7. KEUSCH G. T. — Ecological control of the bacterial diarrheas : a scientific strategy. Am. J. Clin. Nutr., 1978, 31 : 2 208—2 218.
8. KERPEL FRONIUS — Relationship between diarrhoea and malnutrition, in The pathophysiology of infantile malnutrition. Akadémiai kiado Budapest, 1983, 6 : 71—98.
9. KING E., TOSKES P. F. — Small intestine bacterial overgrowth. Gastroenterolcgy, 1979, 76 : 1 035—1 055.
10. LEBENTHAL E. — The use of polymers of glucose in early infancy and lactose intolerance. Abstracts of Plenary, XVII International Congress of Pediatrics, Manila, 1983, 495.
11. LIFSHITZ FIMA — Effects of diarrhea on infant nutrition in Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy, by E. Lebenthal Raven Press, New York, 1981, 1 003—1 011.
12. LINDENBAUM Y. — Malabsorption during and after recovery from acute intestinal infection Br. Med. J., 1965, 2 : 326—329.
13. MATA LEONARD — Breast feeding, diarrheal disease and malnutrition in less developed countries, in Pediatric nutrition by Fima Lifshitz, 1982, 21 : 355—369.
14. McLEAN C. W., Jr. M. D. GUILLERMO LOPEZ DE ROMANA, M. D., ENRIQUE MASSA, M. D., GEORGE G. GRAHAM, M. D., LIMA, PERU AND BALTIMORE. — Nutritional management of chronic diarrhea and malnutrition : Primary reliance on oral feeding. J. of Pediat., 1980, 97, 316—323.
15. MADARA J. L., TRIER Y. S., NEUTRA M. — Structural changes in the plasma membrane accompanying differentiation of epithelial cells in human and monkey small intestine. Gastroenterologie, 1980, 78 : 763—775.
16. MAIORESCU MIRCEA, CONSTANȚA IACOB, GEORGETA PALICARI, CANIOLA I., CIOFU E., STAMATE M. — Malnutriția protein-calorică la sugar și copilul mic. În : Probleme de profilaxie, diagnostic și tratament în pediatrie. Ed. Medicală, București, 1981, 106—116.
17. MEHTA H. C., SAINI A. S., SINGH H., DHATT P. S. — Biochemical aspects of malabsorbtion in marasmus. Brit. J. Nutr., 1984, 51, 1—6.
18. PICOU M. DAVID — Evaluation and treatment of the malnourished child. Textbook of Pediatric Nutrition. Robert M. Suskind Raven Press, 1981, 217—229.
19. PRIȘCU R., POPESCU V., MARIANA STĂNESCU, MARCELA MIRESCU, PETRESCU C. TH., IOANA GHIA — Studiul endobiopsic al mucoasei intestinale la sugarul distrofic. Aspecte morfologice și histoenzimologice. Pediatria, București, 1974, 3 : 205.
20. PRIȘCU R., POPESCU V., MARIA STĂNESCU, MARCELA MIRESCU, STĂNESCU A., PETRESCU C. TH., RĂDOI E. — Biopsia intestinală în distrofia și diareele trenante ale sugarului. Importanța în diagnostic și conducerea tratamentului dietetic. Pediatria, București, 1974 ; 3 : 205.
21. PRIȘCU R., MAIORESCU M., CONSTANȚA IACOB, GEORGETA PALICARI și col. — Evaluarea unor scheme dietetice de recuperare în malnutriția sugarului privind aportul proteic. Pediatria 1983, 2 : 119—133.

Scanned with OKEN Scanner

ABREVIERI

AB	acizi biliari
Acil CoA	Acilcoenzima A
ADP	Adenozindifosfat
AMP	Adenozinmonofosfat
apo Tf	Apotransferină
APUD	*Amine Precursor Uptake Decarboxilation* (Sistem)
ARN	Acid ribonucleic
AVST	Atrofie vilozitară subtotală
ATP	Adenozintrifosfat
ATP-ază	Adenozintrifosfatază
AVP	Atrofie vilozitară parțială
AVT	Atrofie vilozitară totală
BI	Biopsie intestinală
Ca BP	*Calcium Binding Protein*
CCK	Colecestochinină
CCK Pz	Colecistochinin — pancreozimina
CDC	Chenodeoxicholat
Che Fe^3	Chelat feric
Cl Fe^{2+}	Complex feros
CMC	Concentrație micelară critică
CMM	Complex motor migrant
DC	Deoxicholat
DIS	Diareea intratabilă a sugarului
1,25 di OHCC	1-25 dihidroxicholecalciferol
DOPA	Dihidroxifenilalanina
E. Coli	Escherichia coli
EC	enterotoxina E. Coli
ECFA	Factori chemoatctici eozinofilici
EPP	Enteropatia cu pierdere de proteine
FAST	Fluoro-alergo-sorbent-test
FC	Fibroză chistică
Ft Fe_3	Complex feritină-fier
G	Glicocol
G_{17}	Gastrina 17
G_{34}	Gastrina 34
GALT	*Gut Associated Lymfoid Tissue*
GIP	*Gastric inhibitory peptide*
GLI	*Glucagon like imunnoreactivity*
GDP	Guanildifosfat
GMP	Guanilmonofosfat
GTP	Guaniltrifosfat
HDL	*High density lipoproteine*
Hem FI	Complex hem-factor intrinsec
IN	Indice nurțițional
IP	Indice ponderal
5-HTP	5 hidroxitriptofan
Ig As	Imunoglobulină A secretorie
IOMC	Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului
IPLV	Intoleranța la proteinele laptelui de vacă
Kda	Kilodaltoni
LDL	*Low density lipoproteine*
m.apo.Ff	Apotransferina membranară
m.Tf.Fe_2	Complex fiertransferină membranară
Mda	Megadaltoni = 1000 Kolodaltoni
MCI	Microcurie
MPC	Malnutriție protein calorică
NADH	Nicotinamid adenin dinucleotid redus
OMED	Organizația Mondială de Endoscopie Digestivă
25.0 HCC	25 hidroxicolecalciferol
PG E_2	Prostaglandina E 2
PVP	Polivinilpirolidon
RAST	Radio-alergo-sorbent-test
TDC	taurodeoxicholat
Tf Fe_2	Complex transferin diferic
TTL	test de transformare limfoblastică
VHDL	*Very High Density Lipoproteine*
VIP	*Vasoactive Intestinal Polypeptide*
VLDL	*Very Low Density Lipoproteine*
Zn EF	*Zinc binding factor*

Scanned with OKEN Scanner